THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

C. 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MAURICE COURTOIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 8 Décembre 1899

LE TRAITEMENT DES NOURRISSONS PORTEURS DE GERMES DIPHTÉRIQUES PAR Le Novarsenobenzol et la Gonacrine

---

Président : M. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1930

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	BRANCA
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MONDOR	Pathologie chirurgic.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.

MM.	
LÉRI.	Clinique médicale.
MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MA PETITE COLETTE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. le Professeur P. LEREBOULLET

Professeur d'Hygiène et de Clinique de
la première enfance
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés

Hommage de notre reconnaissance pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a réservé, la confiance qu'il nous a témoignée en nous donnant ce sujet de travail et l'honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse.

A M. le Docteur GOURNAY

Chef de laboratoire a la Faculté de Médecine

Qui nous a toujours si amicalement aidé et conseillé dans l'exécution de ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur GILBERT (*in memoriam*).
M. le Professeur GUILLAIN.
M. le Professeur agrégé LENORMANT.
M. le Professeur VAQUEZ.
M. le Docteur BRUHL.
M. le Professeur agrégé ALGLAVE.
M. le Professeur agrégé AUVRAY.
M. le Docteur FUNCK-BRENTANO.
M. le Professeur agrégé ECALLE.
M. le Professeur agrégé BASSET.
M. le Docteur LION.
M. le Professeur TEISSIER.
M. le Professeur agrégé J. CATHALA.

I. — Introduction

Découverte de l'existence des porteurs de germes diphtériques

C'est en 1883 que Klebs découvrait dans les fausses membranes diphtériques un bacille qu'un an plus tard Löffler réussit à cultiver sur des milieux spéciaux. Mais la preuve de la spécificité du bacille de Klebs Löffler ne fut donnée que par les travaux ultérieurs de Roux et Yersin. Ces auteurs étudièrent l'action pathogène du bacille, sa production de toxine, et obtinrent chez l'animal des paralysies semblables à celles qu'on peut observer chez l'adulte après une angine diphtérique. Tous ces travaux devaient aboutir avec L. Martin, 10 ans après la découverte de Klebs, à créer la sérothérapie.

Mais déjà avant l'emploi du sérum antidiphtérique, les études épidémiologiques avaient montré que certains sujets pouvaient contracter la diphtérie au contact de malades cliniquement guéris, ou même au contact de sujets sains en apparence, mais ayant vécu dans l'entourage d'un malade atteint de diphtérie.

Les recherches bactériologiques montrèrent alors que ces sujets capables de transmettre la maladie portaient dans le nez ou la gorge des bacilles de Klebs Löffler. On pouvait dès cette période, et du fait des antécédents de ces sujets, les classer en porteurs convalescents et en porteurs sains. Nous verrons plus loin comment il faut comprendre ces désignations et quelle doit être la définition du porteur sain à la lumière des acquisitions modernes sur l'immunité antidiphtérique. Auparavant, il nous faut rappeler les caractères diagnostiques du germe en cause.

II. — Etude du Bacille Diphtérique

Le bacille de Klebs Löffler appartient à la famille des corynebacterium : c'est dire qu'il existe, à côté de lui, des germes qui lui ressemblent et qu'on désigne sous le nom de bacilles pseudo-diphtériques ou diphtérimorphes.

Primitivement, Löffler avait désigné sous le nom de bacilles pseudo-diphtériques des germes diphtériques authentiques, mais dénués de virulence. De là une série de confusions et de discussions.

Aujourd'hui, on peut admettre qu'il existe :

1° Des bacilles diphtériques vrais, les uns virulents, les autres non virulents, avec tous les intermédiaires entre les deux ;

2° Des bacilles pseudo-diphtériques qui sont :
le bacille d'Hoffmann ;
le bacillus cutis communis ;
le bacille de la xérose conjonctivale.

Parmi ces trois derniers, le bacillus cutis et le bacille de la xérose sont très semblables, il n'y a de différences que dans l'abondance des cultures. Peut-être même ne sont-ils qu'un seul germe. D'ailleurs,

ils ne se rencontrent pas dans la gorge, mais seulement au niveau de la peau, de la muqueuse nasale et de la conjonctive. Donc, il n'y a à en tenir compte, et encore très peu, que lorsqu'on pratique des ensemencements du nez ou des yeux.

Le bacille d'Hoffmann, au contraire, existe dans la gorge et en général partout où l'on peut trouver le bacille diphtérique. C'est donc surtout à ce germe que l'on pense lorsqu'on parle de bacilles pseudo-diphtériques. Nous étudierons successivement les caractères du bacille de Klebs Löffler et des bacilles pseudo-diphtériques :

1° Caractères du bacille de Klebs Löffler.

A) Aspect :

α) *Dans les fausses membranes*, dont il occupe la zone superficielle, les bacilles diphtériques, plus ou moins mélangés aux saprophytes de la bouche, se présentent souvent groupés en amas formant de véritables buissons constitués par des bâtonnets, de longueur variable, droits ou incurvés, renflés parfois, arrondis toujours aux extrémités. Les comparaisons de « cornichons » ou d'« haltères » sont classiques.

β) *Dans les cultures*, il est moins polymorphe en ce qui concerne la longueur pour une culture donnée. Mais dans des cultures de provenance différente on peut en distinguer trois variétés :

Longue (4 à 5 μ) aves groupement en « paquets d'épingles ».

Moyenne (3 à 4 μ) avec disposition en « palissades » plus ou moins disloquées, en V.

Courte (2 μ) : aspect coccobacillaire formant aussi des palissades et des V.

B) Coloration :

α) Il prend le Gram mais le tient mal si la décoloration par l'alcool est un peu poussée.

β) Il montre des granulations d'autant plus nombreuses qu'il est plus long lorsqu'on le colore légèrement. Certains auteurs ont ainsi distingué des bacilles granuleux et des bacilles barrés.

γ) Par des colorations spéciales on peut mettre en évidence sur des bacilles prélevés dans une culture jeune (24 h.) des granulations métachromatiques décrites par Babès en 1885, puis par Ernest Neisser. Ce sont les granulations métachromatiques ou corpuscules polaires.

C) Caractères des cultures sur les milieux de choix :

α) Cultures en aérobiose.

I) Bouillon Martin :

En 24 h.. le bouillon se trouble et il se forme un voile mince à la surface qui se déchire et tombe en partie au fond du tube. En même temps des petits

grumeaux se déposent sur les parois et une masse blanchâtre visqueuse se dépose. A mesure que le dépôt devient plus abondant le bouillon redevient clair.

II) Sérum coagulé :

En 16 à 18 h., apparaissent des colonies arrondies de la grosseur d'une tête d'épingle, blanches ou grisâtres, opaques, surélevées au centre, à surface sèche et finement granuleuse, à bords nets et légèrement translucides. En gardant les mêmes caractères la colonie devient un peu plus gris-jaunâtre et grandit pour atteindre 4 à 5 mm. de diamètre en 6 jours d'étuve à 37°.

β) Cultures en anaérobiose :

En gélose profonde les colonies sont également réparties tout le long de la piqûre d'ensemencement.

γ) Dans les vieilles cultures : le bacille présente des formes fragmentées, granuleuses, en massues, dites formes d'involution.

D) Action fermentative sur les sucres :

Elle varie suivant les milieux employés :

— En milieu de Thiel la fermentation du glucose serait seule constante.

— En milieu de Rothe on obtiendrait de façon constante la fermentation du glucose et de la lévulose.

— En « milieu horizon » de Costa Troisier et

Dauvergne on obtiendrait la fermentation des sucres suivants : glucose, lévulose, maltose, galactose. En outre, ce milieu permet l'isolement des germes.

Ce qu'il faut retenir c'est qu'en milieu solide le bacille diphtérique fait fermenter de façon constante le glucose et jamais le saccharose. Sur milieu liquide L. Martin aurait réussi à obtenir la fermentation du saccharose.

E) Virulence :

Elle est très variable mais d'une façon générale, L. Martin a montré que les formes longues étaient plutôt plus virulentes que les formes courtes.

Une injection sous-cutanée de 1 cc. d'une culture de bacille diphtérique virulent tue le cobaye en 48 à 72 h. avec des lésions caractéristiques :

— Œdème gélatineux ou sanglant au point d'injection avec adénopathie satellite.

— Congestion hémorragique des viscères principalement des capsules surrénales.

— Epanchement pleural séreux ou sanguinolent.

Avec des bacilles moins virulents la réaction peut être simplement locale et être représentée par tous les intermédiaires entre les lésions indiquées ci-dessus avec œdème et escharrification au point d'injection, et une simple petite croûtelle furfuracée se détachant sans laisser de cicatrice.

Un bacille virulent produit une toxine d'autant plus active qu'il est plus virulent.

F) Enfin signalons qu'il existe une action hémolysante des cultures en bouillon, que le sérum des sujets immunisés agglutine les bacilles de cultures préalablement rendues homogènes. Ce sérum de sujet immunisé contient aussi une sensibilisatrice spécifique. Nous n'indiquons ces détails que pour mémoire car ils ont peu d'intérêt pratique, de même que les classifications basées sur les granulations (Wesbrock, Wilson et Mac Daniel) sur l'agglutination (P. Durand) la fixation du complément ou la situation des sensibilisatrices (Max Christiansen).

De même la production d'acide ou d'alcali dans les milieux liquides a peu de valeurs puisque L. Martin a montré qu'elle était fonction beaucoup plus de la composition du milieu que du germe présent.

2°) Caractères du bacille d'Hoffmann.

A) Aspect :

C'est un bacille court en losange, en fer de lance, en navette (Barbier) en grain d'orge (Martin), en grain de riz (Aviraguet). Il est toujours plus trapu et se dispose toujours plus régulièrement que le bacille de Klebs Löfler.

B) Coloration :

— Il tient assez bien le Gram.

— Il n'est pas granuleux avec des colorations légères et présente au plus une bande claire transversale.

— Les corpuscules polaires existent rarement et ne sont jamais bien nets quand ils existent.

C) Cultures :

α) En aérobiose.

I) Sur sérum coagulé.

Colonies transparentes plates jaunâtres humides, souvent ovalaires à grand axe dans l'axe du tube à contours moins réguliers que celles du bacille diphtérique ; le centre n'est ni surélevé ni opaque.

II) En bouillon Martin.

Il n'y a pas de voile mais une collerette épaisse.

β) En anaérobiose.

Le bacille d'Hoffmann aérobie strict ne pousse que dans la zone supérieure de la gélose de Veillon.

D) Action fermentative.

Elle est nulle, le bacille d'Hoffmann ne fait fermenter aucun sucre.

E) Virulence.

Le bacille d'Hoffmann n'a aucune virulence : au maximum il peut provoquer un œdème léger et passager au point d'inoculation. Il ne produit pas de toxine.

F) Enfin ses cultures en milieu liquide n'ont pas d'action hémolysante.

3°) Caractères du bacterium cutis commune.

Il a les mêmes caractères morphologiques et de culture que le bacille de Klebs Löffler, mais il ne donne pas de voile en bouillon, il se comporte généralement en aérobie strict, il cultive abondamment sur pomme de terre, il fait fermenter le saccharose et généralement pas le glucose.

Il n'est ni virulent ni toxigène.

Pratiquement le diagnostic bactériologique reposera sur l'aspect, les caractères de coloration et de culture des germes.

Le diagnostic du Bacille de Klebs avec le bacterium cutis serait très difficile si ce dernier était fréquent. Heureusement, il n'existe jamais dans la gorge et on ne le rencontre que sur la peau, sur la conjonctive et sur les muqueuses dans le voisinage immédiat des orifices naturels. Il peut donc constituer une cause d'erreur qui semble pourtant minime dans les ensemencements du nez tel qu'on le pratique habituellement chez le nourrisson pour la recherche des porteurs de germes. Quant aux ensemencements des yeux ils sont généralement pratiqués pour des incidents pathologiques, or nous savons que le bacterium cutis ne peut les produire, il ne sera donc pas en cause.

Le diagnostic avec le bacille d'Hoffmann se pose pour les formes courtes : avec un peu d'habitude l'aspect des deux germes n'est jamais tout à fait le

même : pourtant dans les cas douteux il sera utile de poursuivre l'identification par l'étude des fermentations.

Après ces deux remarques nous verrons que chez les nourrissons les bacilles présents sont presque toujours des bacilles moyens pour lesquels les causes d'erreurs sont réduites au minimum.

Connaissant maintenant le germe nous pourrons définir les porteurs puis nous verrons quelles modifications il faut apporter à ces définitions lorsqu'il s'agit de nourrissons.

III. — Le Terrain : Etude du Porteur

1) Adulte et 2me Enfance

Nous avons vu dès le début qu'on pouvait diviser les porteurs de germes en porteurs convalescents et en porteurs sains.

Mais, d'autre part, nous savons qu'il existe des germes diphtériques authentiques non virulents.

A l'aide de ces deux notions on peut donc proposer la classification suivante :

1°) Porteurs convalescents avec germes virulents.

2°) Porteurs dits sains :

a) avec germes virulents.

b) avec germes non virulents.

— Un germe virulent pouvant d'ailleurs devenir non virulent en quelques semaines.

En réalité, cette classification n'est qu'un schéma car d'une part il existe tous les intermédiaires entre les germes virulents et les germes sans virulence et d'autre part, il faut y faire rentrer la notion d'immunité.

thologiques on aura donc tendance soit à grossir le nombre de diphtéries larvées aux dépens des porteurs dits sains comme le fait M. Hutinel dans la thèse de Mlle Le Sourdier en 1919, soit au contraire à grouper tous ces malades sous le vocable de porteurs sains.

Nous voyons donc que considéré en lui-même le porteur de germes ne peut être enfermé dans des limites précises.

Mais il s'agit là d'une définition purement théorique dont l'intérêt est médiocre à côté du problème pratique que posent les porteurs de germes.

En effet, tout porteur convalescent ou sain est capable de disséminer des germes, qui peuvent être virulents et capables de causer des diphtéries, qui peuvent être graves, dans leur entourage. Une conclusion s'impose donc : c'est l'isolement des porteurs maintenu jusqu'à stérilisation de leur rhino-pharynx. De plus, comme il n'est pas possible de rechercher la virulence de tous les germes trouvés chez les porteurs, tout porteur doit être isolé. Sans doute on rencontre bien des obstacles pratiques à cet isolement mais du fait même de ces obstacles, les procédés de stérilisation du rhino-pharynx prennent encore plus d'importance.

Pour se rendre compte de l'importance des porteurs de germes ont peut citer les chiffres suivants fournis par les travaux de différents auteurs :

Dans un hôpital d'enfants où il y a de la diphtérie

Graham-Shmith trouve 10,4 % de porteurs de germes.

Dans l'armée en période d'épidémie il y aurait 4 % de porteurs alors qu'en dehors des périodes d'épidémies ce chiffre s'abaisse à 0,7 %.

Dans les hôpitaux d'enfants, Sacquépée relève 12 % de porteurs. Dans l'entourage immédiat d'un malade, 50 %. La fréquence des porteurs étant d'autant plus grande que l'on considère un milieu plus proche du malade.

La durée pendant laquelle ces porteurs conservent leurs germes est très variable. Elle semble un peu plus longue chez les porteurs convalescents que chez les porteurs sains. On peut admettre pour les premiers avec Stevenin, Gregorieff, Simonin et Benoit un temps moyen de 3 semaines.

Martin note la disparition des germes dans les 2/3 des cas au bout d'un mois.

Costa, Troisier et Dauvergne donnent les chiffres suivants :

Porteurs convalescents :

35 % sont débarrassés de leurs germes au 15e jour.
56 % » » » » » » 30e jour.

Porteurs sains :

50 % » » » » » » 8e jour.
80 % » » » » » » 30e jour

Lesné dans la thèse d'Artin donne un temps moyen de 28 jours.

2) Les nourrissons porteurs de germes

Chez les nourrissons la définition des porteurs de germes est encore plus imprécise et difficile à délimiter que chez l'adulte. En effet, le rôle pathologique du bacille diphtérique n'est pas absolument établi et dans de nombreux cas la diphtérie prend des formes frustes ou masquées.

Pour se rendre compte du problème que posent les nourrissons porteurs de germes diphtériques il faut envisager successivement l'immunité antidiphtérique du nourrisson et le rôle pathogène du bacille de Klebs Löffler à cet âge.

Dans les premiers mois de la vie les indications données par la réaction de Schick manquent, non pas que la réaction n'ait pas de valeur à cet âge comme certains l'ont cru, mais parce que son interprétation est très difficile en raison de l'extrême sensibilité du tégument des nourrissons qui réagit très facilement par de l'érythème.

D'ailleurs on sait que dans les 5 ou 6 premiers mois il existe une immunité humorale passive qui est d'origine maternelle ainsi que le prouve le dosage simultané des antitoxines dans le sang de la mère et dans celui de l'enfant.

En outre, en ce qui concerne le bacille diphtérique on sait que la muqueuse nasale présente un certain degré d'immunité locale et qu'il faut qu'elle soit antérieurement lésée pour réagir par une diphtérie clinique à la présence du bacille de Klebs Löffler.

Quelques-unes de nos observations confirment cette notion : elles montrent que la stérilisation est plus difficile chez les hérédo-spécifiques. Or, on sait que chez de tels sujets les lésions cutanéo-muqueuses sont fréquentes.

Du point de vue du terrain on voit donc que le nourrisson protégé par une immunité humorale passive d'origine congénitale et par une immunité locale, peut parfaitement être porteur de germes virulents sans avoir à en souffrir trop.

Du point de vue pathologique on trouve souvent la présence du bacille de Klebs Löffler dans des manifestations qui, à priori, ne se présentent pas comme diphtériques. C'est ainsi qu'à côté du classique coryza diphtérique unilatéral et érosif on trouve souvent le bacille dans des coryzas d'allure banale, dans des otites, dans des conjonctivites sans fausses membranes.

On sait aussi les discussions soulevées par le rôle possible du bacille de Klebs Löffler dans les bronchopneumonies.

Enfin, il est des cas où la présence du bacille coïncide avec un état non pas de dénutrition franche mais de ralentissement ou d'arrêt de la courbe de poids avec parfois de l'instabilité thermique ou une température qui reste au-dessus de 37°. Dans nos observations il existe deux cas de cet ordre où l'arrêt du poids a coïncidé exactement avec la présence des bacilles et la reprise avec leur disparition. Il ne s'agit

peut-être que d'une simple coïncidence mais ce sont là des faits que nous ne pouvons pas ne pas signaler au passage.

Mais dans la majorité de nos observations nous n'avons noté aucun trouble pathologique et si notre proportion de porteurs de germes est la même (10 % environ) que celle de la plupart des auteurs et en particulier de Chevalley dans son étude sur le coryza diphtérique du nourrisson, nous arrivons à des conclusions beaucoup plus optimistes que cet auteur en ce qui concerne le rôle pathogène du bacille de Löffler chez le nourrisson. La différence est même telle que nous ne pouvons la mettre entièrement sur le compte d'une série heureuse et que nous devons penser que l'efficacité de la stérilisation par le novarsénobenzol doit y être pour une bonne part.

Chez le nourrisson comme chez l'adulte la ligne de conduite reste la même : tout porteur de germes doit être isolé jusqu'à stérilisation de son rhinopharynx. Bien souvent cette nécessité était irréalisable par suite de l'encombrement des salles d'isolement ; mais depuis l'emploi du novarsénobenzol aux Enfants Assistés, nous n'avons pas constaté cet inconvénient, la stérilisation étant presque toujours obtenue dans un temps assez court.

Les chiffres concernant la diphtérie du nourrisson sont assez rares, nous reproduisons ici, comme terme de comparaison, ceux publiés par Chevalley dans ses articles du journal *Le Nourrisson*, pendant l'année 1927.

— Fréquence des porteurs de germes : 10 %.

— Tous les cas présentent des incidents pathologiques dont la proportion est la suivante :

Coryza seul	81
Conjonctivite seule	5
Conjonctivite et coryza	3
Otite isolée	4
Otite associée	4
Omphalite associée au coryza	2
Plaie sus-auriculaire	1

Mortalité générale des porteurs de germes, 56 %, qui serait d'autant plus élevée que les bacilles auraient des formes plus longues. Dans 44 cas sur 56, la cause de la mort a pu être précisée de la façon suivante :

Hypothrepsie rapide	8 cas
Etats cholériformes	7 cas
Accidents caractéristiques de la diphtérie maligne	2 cas
Broncho-pneumonie	27 cas

Devant des chiffres aussi sombres, on conçoit tout l'intérêt de la stérilisation des porteurs de germes. Après un résumé des procédés employés, nous exposerons l'origine de l'essai de la gonacrine et du novarsénobenzol et les résultats qu'ont donnés ces essais tant au laboratoire qu'en clinique.

IV. — Procédés de Stérilisation des Porteurs de Germes

Dans leur manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie, MM. Lereboullet et Boulanger Pillet écrivent : « De tous les moyens thérapeutiques usités en diphtérie, la désinfection des porteurs de germes est certainement le plus difficile à réaliser, le plus décevant. La multiplicité des procédés proposés prouve à elle seule leur valeur relative et leur inconstance ».

En effet, ces moyens sont nombreux et pour en faciliter l'exposition on peut les diviser en :

1° Procédés chimiothérapiques ;
2° Procédés biologiques ;
3° Procédés physiothérapiques.

1) Procédés chimiothérapiques

Parmi ces trois catégories de procédés, les procédés chimiques sont incontestablement les plus nombreux ; aussi, ne passerons-nous en revue que les principaux :

L'eau oxygénée a été employée en gargarismes ou en seringages dans le nez et dans la gorge.

La liqueur de Labarraque s'utilise en gargarismes avec une solution à 50 pour 1000.

En badigeonnages de la gorge, on s'est servi de bleu de méthylène au 1/10 ou de glycérine iodée au 1/30.

Vincent et Bellot ont conseillé le mélange suivant pour la désinfection des porteurs de meningocoques :

Iode : 20 grammes.
Gaïacol : 2 grammes.
Acide thymique : 0,25 grammes.
Alcool à 60° : 200 grammes.

Ce mélange a été utilisé aussi pour la désinfection des porteurs de bacilles diphtériques : il s'emploie en inhalations répétées 3 à 4 fois par jour, une heure ou deux après les repas, à la dose d'une cuillère à café pour un demi-litre d'eau bouillante.

H. R. Miller a utilisé avec succès les inhalations de formol à la dose suivante : 1/4 à 1 pour 100 de la solution habituelle de formaldéhyde à 40 %.

Lomry conseille les seringages du nez et de la gorge répétés 2 à 3 fois par jour :

Soit à l'eau oxygénée ;

Soit à l'iode ioduré dilué au taux de 2,5 à 3 % dans du sérum physiologique. La composition de la solution iodo-iodurée destinée à cet usage est :

Iode, 10 grammes.
Iodure de potassium, 15 grammes.
Eau, 100 grammes.

En Allemagne, Munchmeyer avait proposé de provoquer un dégagement d'iode au moyen d'une solution d'iodure de potassium à 5 % mise en présence d'eau oxygénée additionnée d'acide chlorhydrique. Mais il a reconnu que la quantité d'iode dégagée était insuffisante pour être microbicide. Il aurait obtenu de meilleurs résultats en remplaçant l'eau oxygénée par l'ozone naissant au contact de décharges électriques.

Des Américains ont employé le chlore gazeux répandu à dose convenable dans l'air de la salle habitée par les porteurs de germes. En supposant que ce procédé soit efficace, on ne peut que remarquer qu'il doit être peu commode à appliquer et qu'il risque d'être dangereux autant pour les sujets porteurs que pour les germes qu'ils portent.

Plus simples et ayant donné quelques résultats sont les procédés suivants :

Les lavages au sérum salé hypertonique à 50 pour 1000 faits au bock 3 fois par jour. Cet ancien procédé a été repris par Lesné et Artin, qui lui accordent une action favorable dans la plupart des cas.

Les applications de pommade au nitrate d'argent (5 milligr. pour 25 gr.).

Les instillations nasales de solutions faibles (1/200) de nitrate d'argent ou d'argyrol.

Les gargarismes, les inhalations ou les badigeonnages à l'acide phénique avec des préparations à 1/2 ou 1 % ; par exemple : badigeonnages à l'huile phéniquée à 1/100.

Le phénosalyl s'emploie d'une façon analogue et aux mêmes doses.

L'acide salicylique est utilisé en gargarisme. Voici par exemple une formule :

Acide salicylique : 1 gr. 50.
Miel Rosat
Sirop de mûres } ââ 25 grammes.
Décoction de feuilles de ronces : q. s. p. 300 cc.

qu'on peut employer additionnée d'eau chaude à parties égales. 4 à 5 gargarismes par jour.

Citons encore les pulvérisations recommandées par Amman faites plusieurs fois par jour avec 3 cmc. d'eau additionnés de X gouttes de la mixture suivante :

Teinture de Ratanhia : 15 grammes.
Teinture de Myrrhe : 5 grammes.
Essence de menthe poivrée : XII gouttes.

Lomry a d'ailleurs fait des recherches sur l'antisepsie des voies respiratoires supérieures, et il constaté que la plupart des antiseptiques, ou bien coagulent le mucus et de ce fait ne peuvent agir, ou bien irritent la muqueuse et la rendent ainsi beaucoup plus sensible à l'action des germes déposés à sa surface.

Pendant la guerre, Roskam a appliqué à des soldats porteurs de germes un traitement consistant en irrigations buccopharyngées avec une solution de phénosalyl suivies d'un badigeonnage de tout le pharynx avec de la glycérine iodée à 2 %, et en applications nasales d'huile résorcinée mentholée. Sur 47 porteurs, il y a eu 6 porteurs irréductibles et le temps moyen pour obtenir la stérilisation a été de 34,9 jours.

Devant l'échec de la méthode antiseptique, dans beaucoup de cas les espoirs s'étaient tournés vers les procédés biologiques.

2) Procédés biologiques

Ces procédés, en effet, paraissaient devoir agir d'une façon spécifique sur le bacille diphtérique même, sans avoir aucun des inconvénients des antiseptiques pour le sujet porteur de germes.

Le premier procédé en date est l'emploi de sérum localement. Mais le sérum habituellement utilisé est surtout antitoxique et à la suite des échecs de stérilisation par ce sérum L. Martin fit préparer un sérum antimicrobien.

Ce sérum a été employé en pulvérisations, en inhalations, sous forme de poudre ou sous forme de pastilles :

— En pastilles on donne par jour 6 à 10 pastilles à sucer.

— En poudre, soit seul, soit associé à partie égale avec du carbonate de bismuth, le sérum est inhalé en prises 3 à 4 fois par jour.

Dopter et quelques autres auteurs ont déclaré autrefois avoir obtenu par ces procédés des résultats très supérieurs à ceux donnés par les antiseptiques mais beaucoup d'autres et M. Lereboullet n'en ont jamais obtenu que des effets très inconstants.

Ces procédés au sérum semblent avoir été plus actifs dans les essais de P. Ravaut et Magné pendant la guerre. Avec la poudre complexe suivante :

Camphre pulvérisé à l'éther.....	10 grammes
Pastilles de Martin pulvérisées....	50 grammes
Arsénobenzol	0 gr. 90
Acide borique.....	ââ 25 grammes
Talc	

employée en pulvérisations ils ont obtenu des stérilisations de porteurs de germes dans un délai de 15 jours. Pourtant il faut remarquer que les résultats ultérieurs ont été inconstants et variables suivant les epxérimentateurs. C'est ainsi que Roskam opérant avec du sérum antiméningococcique à la place de sérum antidiphtérique a obtenu des résultats sensiblement comparables.

Quelques essais de pulvérisations avec un sérum antimicrobien pratiqués dans le service de M. Lesné n'ont pas donné de résultats excellents ainsi qu'en témoigne les observations consignées dans la thèse d'Artin.

La vaccinothérapie a été essayée par Brownlie elle consiste à faire des injections sous-cutanées d'un vaccin obtenu au moyen de bacilles diphtériques tués. M. Lereboullet, dans un cas, a obtenu à P.-L. Marie un excellent résultat mais cette méthode n'est pas sans inconvénient : elle est longue et d'après Brownlie lui-même il faut de nombreuses injections pour obtenir la disparition des bacilles.

Après les travaux de Ramon, Zœller et Manoussakis sur les vaccinations par voie nasale, Artin s'était demandé s'il ne serait pas possible de créer une immunité locale rhinopharyngée soit à l'anatoxine soit avec un filtrat sur bougie d'une culture de bacilles diphtériques. Mais Artin ne donne aucune observation de cas traité à l'anatoxine. Pour le filtrat il indique, sans donner de détail, que dans 16 cas, il a introduit X gouttes par jour dans le nez, pendant 7 jours, d'un filtrat d'une culture de 4 jours contenant les saprophytes et le bacille diphtérique filtré sur bougie L3. Il a obtenu un temps moyen de stérilisation de 30 jours, c'est-à-dire de l'ordre de la stérilisation spontanée. D'ailleurs Zœller a présenté en 1924 à la Société de biologie des expériences qui montraient que soit avec la toxine, soit avec une bouillie microbienne il ne pouvait obtenir une immunité locale.

Certains auteurs ont essayé d'utiliser l'antagonisme qui existe in vitro entre certains microbes.

C'est ainsi que parallèlement aux travaux de Gaté sur la pneumo-bacillo-diphtérie, Lesbre ayant cons-

taté que le pneumobacille de Friedlander et le bacille de Klebs Löffler étaient antagonistes eut l'idée de badigeonner la gorge des porteurs de germes diphtériques avec une culture de pneumobacilles. « Le développement du pneumobacille fut immédiat, les germes diphtériques diminuèrent rapidement de nombre, présentèrent des formes d'involution et disparurent dans un délai de 7 à 12 jours après l'inoculation », écrit Lesbre après cette expérience.

Essayée par d'autres auteurs cette méthode a donné des résultats inconstants. D'autre part, elle n'est peut-être pas sans inconvénients, le pouvoir pathogène et la virulence du pneumobacille étant choses extrêmement variables.

A côté de cette méthode on peut citer les essais de Schistz de Copenhague, qui a fait des pulvérisations de cultures de staphylocoques dosés et a obtenu ainsi que quelques autres, après lui, des résultats assez bons quoiqu'il n'y ait pas d'antagonisme in vitro entre le staphylocoque doré et le bacille diphtérique.

3) Procédés physiothérapiques

Les procédés physiothéraptiques sont les derniers venus dans la lutte pour la désinfection des porteurs de germes.

Le premier en date est l'application de douches d'air chaud dans la gorge. Ce procédé préconisé en 1913, par Rendu, de Lyon, pour le traitement de la

diphtérie a été repris en 1921 par Martin et Dujarric de la Rivière pour obtenir la stérilisation des porteurs de germes. La technique est assez simple : on utilise un séchoir électrique muni d'un embout spécial en bois autant que possible et on dirige le jet d'air chaud sur la gorge après avoir protégé la langue par un abaisse-langue et largement vaseliné les lèvres. On fait chaque jour 2 séances de 10 à 15 minutes avec interruptions et reprises dans chaque séance suivant la sensibilité du sujet. Les résultats sont là encore très inconstants et malgré toutes les précautions cette méthode peut exposer à des brûlures de la face.

Sabrazès et Pauzat (de Bordeaux) substituent à l'air chaud l'oxygène sous pression chauffé à la température voulue par barbotage dans l'eau chaude.

Des essais plus récents ont été tentés avec les rayons X, les rayons ultra-violets. Voici, par exemple, la technique de A. G. Fournier, appliquée dans le service de M. Papillon, à Trousseau et rapportée par Artin : au moyen d'une lampe portative à vapeur de mercure on fait des irradiations dans le nez et la cavité buccale. On fait ainsi des séances quotidiennes de 1 à 2 minutes pendant plusieurs jours. Les résultats paraissent assez encourageants : 4 observations de la thèse d'Artin sont favorables à cette méthode.

Par contre, des essais d'instillations nasales d'huile irradiée pour remplacer les rayons ultra-violets n'ont donné aucun résultat.

Ces méthodes ont l'inconvénient de nécessiter un appareillage spécial et d'être parfois d'application délicate. Peut-être obtiendrait-on des résultats intéressants en utilisant la diathermie grâce au matériel existant et déjà employé en oto-rhino-laryngologie.

Avant de terminer ce chapitre, sur les procédés à employer dans la stérilisation des porteurs de germes il faut signaler que parfois la présence des germes peut être maintenue longtemps par des altérations locales qui relèvent de la chirurgie. Dans ces cas on devra donc y avoir recours mais il sera prudent de se limiter au nécessaire et de ne pas faire des interventions trop importantes, car on sait combien la présence du bacille diphtérique peut aggraver le pronostic opératoire. C'est d'ailleurs pour cette raison que des services d'oto-rhino-laryngologie des hôpitaux n'acceptent de pratiquer les amygdalotomies et les ablations de végétations chez l'enfant qu'après vaccination antidiphtérique.

Tels sont les multiples procédés chimiques, biologiques, physiques et même chirurgicaux qu'on peut employer dans la lutte pour la stérilisation des porteurs de germes diphtériques.

Mais il faut bien remarquer que dans le cas qui nous occupe c'est-à-dire chez le nourrisson, tous ces procédés ne sont pas applicables sans distinction.

En effet, tous ceux qui demandent une part active au malade tels que les gargarismes, les inhalations qui nécessitent des inspirations volontaires sont à rejeter.

On peut admettre aussi que les muqueuses du nourrisson sont peut-être un peu plus délicates que celles de l'adulte déjà assez sensibles : il faudra donc employer des procédés qui soient aussi peu aggressifs que possible pour les muqueuses du jeune enfant.

Les procédés physiothérapiques ne présentent aucune commodité d'application dans les 12 premiers mois de la vie.

Enfin, ce que nous savons de la défense contre les infections dans la première enfance, incite à la plus grande prudence en ce qui concerne l'emploi de procédés biologiques faisant intervenir des germes étrangers vivants comme le pneumobacille ou le staphylocoque.

On est donc forcé de se limiter à des procédés antiseptiques ou biologiques simples, applicables sans l'intervention du malade comme le sont, par exemple, l'emploi de pommades ou de solutions en applications nasales.

Parmi tous les procédés passés en revue et répondant à ces conditions, aucun n'est satisfaisant; c'est pourquoi on a été amené à étudier l'action de la gonacrine, antiseptique nouveau, et du novarsénobenzol qui n'avait pas encore été utilisé sans association. Dans les chapitres suivants nous verrons d'abord les raisons du choix de ces deux agents thérapeutiques, puis leur action in vitro, la technique clinique employée ; ensuite nous présenterons nos observations et les résultats qu'on peut en tirer, puis nos conclusions.

V. — Raisons du choix de la Gonacrine et du Novarsénobenzol pour la Stérilisation des Nourrissons porteurs de germes diphtériques

1°) Gonacrine.

On sait que les colorants dérivés du jaune d'acridine (trypaflarine, gonacrine) possèdent une action antiseptique remarquable vis-à-vis de certains germes relativement fragiles, ne prenant pas le Gram ou le prenant mal, assez faciles à lyser. C'est ainsi que Reilly et Coste ont obtenu d'excellents résultats en utilisant la gonacrine pour la stérilisation des porteurs de méningocoques. Ces auteurs ont institué des expériences de contrôle *in vitro* qui confirment l'efficacité de cet agent thérapeutique.

Si maintenant nous considérons le bacille diphtérique nous y trouvons une série de caractères qui semblent indiquer à priori qu'il doit être sensible à la gonacrine : en effet :

il se colore mal, présente des aspects granuleux,
il tient mal le Gram,

il présente spontanément dans les vieilles cultures des formes d'involution sans que la présence d'un agent lytique quelconque et connu soit nécessaire.

Donc, en considérant seulement le bacille, l'essai de la gonacrine est justifié. Mais retournons-nous du côté du porteur et alors nous constatons :

1°) Que la gonacrine est parfaitement tolérée par les muqueuses les plus sensibles.

2°) Que son emploi est justement compris dans la limite des procédés que nous avons admis comme applicables chez le nourrisson.

Nous voyons donc que tant du côté du germe que du côté du porteur nourrisson que nous considérons seul dans ce travail, l'essai de la gonacrine était indiqué.

2° Novarsénobenzol.

L'idée d'employer le novarsénobenzol repose sur des données beaucoup plus anciennes. C'est, en effet, aux heureux résultats publiés pendant la guerre par Ravaut et Magné par l'emploi de pastilles de sérum associé à l'acide borique au camphre et à l'arsénobenzol, qu'il faut remonter.

Nous avons étudié la méthode de Ravaut et Magné plus haut. A quoi peut-on attribuer son efficacité dans certains cas ?

1° Est-ce au sérum ? Nous ne le pensons pas, puisque d'une part le sérum seul s'est montré peu

actif et, d'autre part, Roskam aurait obtenu le même résultat avec du sérum antiméningococcique, ce qui élimine toute idée d'action spécifique.

2° Est-ce aux autres corps présents ? Véritablement non, l'action microbicide du camphre ou de l'acide borique ne peut être retenue.

Alors, il reste l'hypothèse que c'est l'arsenic organique sous forme d'arsenobenzol qui constituait le principe actif de ce procédé de stérilisation.

Le novarsenobenzol, dernier venu, dont l'action est si voisine de l'arsénobenzol, tout en étant beaucoup plus maniable, pouvait donc être essayé.

Comme la gonacrine, le novarsenobenzol, au taux employé indiqué plus loin, ne présente aucune causticité pour les muqueuses. On sait d'ailleurs combien des muqueuses très altérées, comme dans le cas d'angine de Vincent, le supportent facilement.

L'expérimentation au laboratoire et l'utilisation clinique de ces deux agents chimiothérapiques nous ont montré leur réelle efficacité avec des différences cependant en faveur de la gonacrine en ce qui concerne le laboratoire, en faveur du novarsenobenzol pour les résultats cliniques. Nous verrons plus loin, après avoir exposé nos recherches *in vitro* et nos observations, s'il est possible d'interpréter cette discordance.

VI. — Action de la Gonacrine et du Novarsénobenzol sur les cultures de bacilles diphtériques

Ce chapitre comprendra deux parties :

1) Dans la première, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus en essayant de cultiver le bacille diphtérique sur ses milieux de choix, sérum coagulé et bouillon Martin, additionnés de quantités déterminées de gonacrine ou de novarsénobenzol.

2) Dans une deuxième partie, nous verrons quelle quantité il faut ajouter de gonacrine ou de novarsénobenzol à une culture pure de bacille diphtérique pour tuer ce germe et dans combien de temps on arrive à ce résultat.

1) Cultures de bacilles diphtériques sur milieu à la Gonacrine ou au Novarsénobenzol

A) Préparation des milieux.

On commence par répartir aseptiquement dans des tubes stériles le sérum non coagulé ou le bouillon Martin à raison de 10 cc. par tube.

D'autre part, avec de l'eau distillée et stérilisée à l'autoclave, on prépare une solution au 1/1000 de novarsenobenzol et une solution au 1/1000 de gonacrine.

Il suffira d'ajouter au tube de sérum ou de bouillon :

1 cc. de solution pour obtenir un milieu au 1/10.000.

½ cc. de solution pour obtenir un milieu au 1/20.000, etc...

Nous avons préparé ainsi :

5 tubes de sérum additionnés de gonacrine aux taux de 1/10.000, 1/20.000, 1/50.000, 1/100.000, 1/200.000.

5 tubes de bouillon Martin avec gonacrine aux mêmes taux.

5 tubes de sérum et 5 de bouillon Martin additionnés de novarsenobenzol toujours aux mêmes taux.

Aussitôt cette répartition effectuée, toujours aseptiquement bien entendu, les tubes de sérum sont portés à l'étuve à coagulation.

Une objection à ce procédé se présente aussitôt à l'esprit en ce qui concerne le novarsenobenzol, qui commence peut-être à s'altérer à la température de 75° à 80° à laquelle se fait la coagulation. Mais l'expérimentation se faisant parallèlement avec des tubes de bouillon Martin où le novarsenobenzol ne subit pas l'action de la chaleur permet d'avoir un point de comparaison. L'expérience montre que les résultats sont sensiblement les mêmes.

Une fois les tubes de sérum coagulés et refroidis, tous les milieux ainsi préparés sont ensemencés avec une culture pure d'un bacille diphtérique moyen et virulent provenant du service de la diphtérie des Enfants-Malades, puis mis à l'étuve à 37°.

Pour éviter une autre cause d'altération du novarsenobenzol, c'est-à-dire l'altération à l'air, ou tout au moins pour la réduire au minimum, toutes ces opérations : préparation de la solution mère au 1/1000, dilution dans les tubes de sérum ou de bouillon, coagulation du sérum, ensemencement dès que le sérum coagulé est refroidi, se succèdent sans interruption.

B) Résultats enregistrés dans la culture du bacille diphtérique.

sur des milieux préparés comme il vient d'être dit.

1°) *Milieux à la gonacrine.*

α) Bouillon Martin.

Les dilutions au 1/10.000, 1/20.000, 1/50.000, 1/100.000 ensemencées avec un bacille moyen et virulent provenant des Enfants-Malades sont restées claires pendant les 14 jours que les tubes ont été conservés à l'étuve à 37°.

Repiqués sur sérum coagulé normal, c'est-à-dire sans antiseptique, elles n'ont donné aucune culture après 8 jours d'étuve.

La dilution au 1/200.000 restée claire après 24 heures se trouble après 48 heures. Le trouble s'accentue les jours suivants. Le cinquième jour, il se forme un dépôt et le sixième apparaît un voile granuleux supérieur.

Repiqué au 5e jour sur sérum coagulé normal, elle donne en 24 heures une culture de bacille diphtérique dont l'aspect est long, fin, très granuleux, et se colorant mal. Conservée 8 jours à l'étuve, cette culture se montre d'ailleurs peu extensive.

β) Sérum coagulé.

Les tubes de sérum coagulé additionnés de gonacrine au 1/10.000, au 1/20.000, au 1/50.000, au 1/100.000 et au 1/200.000 ensemencés en même temps que les tubes de bouillon et avec le même bacille n'ont donné aucune culture visible pendant les 14 jours que les tubes sont restés à l'étuve.

Donc, la gonacrine ajoutée au milieu usuel du bacille diphtérique est capable d'empêcher la prolifération du germe et de compromettre sa vitalité à un taux voisin de 1/200.000. A toute concentration plus forte, elle est nettement microbicide.

2° *Milieux au novarsenobenzol.*

α) Cultures en bouillon Martin.

Après 24 heures d'étuve, la dilution au 1/10.000 est seule restée claire. Toutes les autres sont troubles et d'autant plus que la dilution est plus élevée. Pourtant, les cultures sont peu abondantes et on ne peut

retrouver de germes sur frottis qu'après centrifugation de 2 cc. de bouillon, sauf pour le bouillon additionné de 1/200.000 de novarsenobenzol où le prélèvement d'une goutte à l'anse suffit pour mettre le bacille diphtérique en évidence.

Les jours suivants et jusqu'au 4e l'aspect change peu, c'est à peine si le trouble augmente.

Le 5e jour un dépôt commence à se faire dans le fond des tubes troubles mais il est infime dans le tube au 1/20.000, et au contraire très net dans celui au 1/200.000. L'abondance du dépôt est en somme parallèle à l'élévation de la dilution. En même temps apparaît à la surface des tubes un voile ganuleux.

Le 5e jour chaque tube est repiqué sur sérum coagulé normal.

Après 24 h. d'étuve les repiquages des bouillons 1/20.000, 1/50.000, 1/100.000 et 1/200.000 donnent des cultures nettes de bacilles très granuleux avec des formes d'involution.

Le repiquage du tube clair 1/10.000 après 24 h. d'étuve n'a pas donné de culture. Celle-ci commence à apparaître seulement après 4 jours passés à l'étuve à 37°. Celle-ci est constituée de bacilles très granuleux.

β) Cultures sur sérum coagulé.

Après 24 h. d'étuve à 37° tous les tubes ont poussé dans toute la longueur de l'ensemencement qui a été fait en stries. Mais l'abondance de la culture est médiocre et nettement parallèle au taux de la dilution.

Les jours suivants, l'aspect reste sensiblement le même qu'au premier jour et les colonies paraissent peu extensives.

Au 5e jour chaque tube est repiqué sur sérum coagulé normal. Les repiquages des cultures sur milieux au 1/20.000, 1/50.000, 1/100.000, et au 1/200.000 poussent en 24 heures.

Le repiquage de la culture sur milieu au 1/10.000 ne pousse qu'après 3 jours d'étuve.

Aux taux utilisés plus haut, le novarsénobenzol nous a donc donné des résultats inférieurs à ceux de la gonaccrine. Aussi nous avons recommencé une série d'essai de cultures sur des milieux au novarsénobenzol aux taux suivants : 1/5.000 et 1/10.000. Voici les résultats :

α) Sur bouillon Martin.

Le tube au 1/5.000 est resté clair pendant les 14 jours qu'a duré cet essai.

Repiqué le 5e jour sur sérum coagulé aucune culture n'était encore apparue après 10 jours d'étuve.

Le tube au 1/1000 ne s'est troublé qu'au 5e jour et n'a présenté qu'un léger dépôt à partir du 6e jour et jusqu'à la fin de l'observation (14e jour).

β) Sur sérum coagulé :

— Le tube au 1/5.000 avait donné après 24 h. une culture très faible qui ne s'est pour ainsi dire pas accrue pendant les 14 jours d'observation.

— Le tube au 1/10000 avait donné après 24 h. une culture un peu plus abondante qui s'est accrue très légèrement dans la suite.

De ce qui précède nous voyons qu'en milieu liquide le novarsénobenzol tue le bacille diphtérique au taux de 1/5.000 et ralentit considérablement sa vitalité à 1/10.000.

Sur milieu solide il est un peu moins actif. Peut-être faut-il en chercher la cause dans le chauffage nécessaire à la préparation de ces milieux.

2) Essais de stérilisation de cultures de bacilles diphtériques par le Novarsénobenzol ou la Gonacrine

Pour ces recherches nous avons utilisé des cultures pures d'un bacille diphtérique moyen virulent provenant du service de la Diphtérie des Enfants-Malades et ensemencé depuis 48 h. sur bouillon Martin.

1°) *Action de la gonacrine.*

Si on ajoute de la gonacrine dans la proportion de 1/5.000 à une telle culture et qu'après 1/4 d'heure de contact on ensemence à la pipette au moyen de cette culture, un tube de sérum coagulé, on constate que rien ne pousse même après avoir laissé le tube de sérum 14 jours à l'étuve. Donc le résultat est tout à fait net : en 1/4 d'heure 1/5.000 de gonacrine suf-

fit à tuer le bacille diphtérique d'une culture de 48 h. sur bouillon Martin.

2°) *Action du noversénobenzol.*

Elle est beaucoup moins rapide. Avec l'espoir de la rendre plus rapide nous avons utilisé des taux plus élevée de novarsenobenzol. Voici nos résultats avec les dilutions employées :
1/5.000, 1/1.000, 1/500, 1/100.

Avec toutes ces dilutions les ensemencements faits après 1/4 d'heure, ½ h., 1 h., 2 h., 5 h., 7 h., de contact, ont toujours été positifs.

Les ensemencements faits après 24 h. de contact ont tous et toujours été négatifs.

Nous avons pensé, étant donné qu'en clinique le novarsénobenzol nous donnait de meilleurs résultats que la gonacrine, qu'il fallait peut-être rechercher l'effet stérilisant dans les milieux qui se rapprocheraient plus du milieu organique naturel. Pour cela nous avons essayé de stériliser une culture obtenue sur sérum non coagulé : les résultats ont été les mêmes que plus haut. Alors nous avons essayé de faire agir le novarsénobenzol en présence d'une bouillie faite d'un fragment de foie frais prélevé sur un cobaye sain et pilé dans de l'eau physiologique stérile. Ce procédé ne nous a pas donné non plus de résultat satisfaisant.

Nous devons donc conclure que l'action du novarsénobenzol bien que réelle est lente puisqu'on n'obtient la stérilisation qu'en 24 h. et que des concen-

trations plus fortes ne permettent pas de modifier cette lenteur d'action. Le novarsénobenzol se présente donc comme un antiseptique particulier dont l'action n'est pas d'ordre chimique mais plutôt d'ordre biologique.

VII. — Technique clinique

Avant de présenter nos observations, il nous faut dire un mot de la technique générale employée en clinique pour les porteurs de germes que nous avons eu à étudier.

Tout d'abord dans le service des Enfants assistés où nos observations sont prises et à l'annexe d'Antony les ensemencements ont été pratiqués systématiquement, ce qui nous permettra d'avoir une idée du nombre des porteurs de germes par rapport au nombre total d'enfants passés dans ces deux services.

Le plus généralement, c'est l'ensemencement du nez qui est pratiqué à l'anse de platine. Nous signalons dans les observations les cas où la gorge, les oreilles ou les yeux ont été ensemencés.

Tout porteur est isolé et mis à l'un ou l'autre des traitements que nous indiquons un peu plus loin.

Le diagnostic du bacille est fait par le laboratoire des Enfants Assistés et repose sur le caractère des colonies, la morphologie du microbe, la facile décoloration par l'alcool dans la méthode de Gram.

Presque toujours il s'est agit de bacilles moyens ce qui permet d'éliminer facilement le bacille d'Hoffmann. Peut-être, dans quelques cas s'agit-il de bacillus cutis. Il aurait fallu alors étudier la culture en anaérobie, la fermentation des sucres sur milieu de Costa, Troisier, Dauvergne et la virulence. Mais ces recherches ne font pas partie de la pratique journalière des laboratoires et en particulier la recherche de la virulence nécessiterait un trop grand nombre d'animaux de laboratoire. D'ailleurs nous nous sommes proposés, dans cette étude, beaucoup plus d'obtenir la stérilisation des porteurs tels qu'ils se présentent dans la pratique habituelle, que de chercher la limite précise du vrai bacille diphtérique chez les nourrissons porteurs de germes.

Les porteurs sont donc isolés et maintenus ainsi jusqu'à ce qu'il y ait eu 3 ensemencements négatifs.

Pour le traitement on a employé :

1) Des solutions de gonacrine à 1/200, à 1/100, à 2/100.

2) Une solution de novarsenobenzol qui doit être repréparée chaque jour pour éviter l'altération à l'air avec :

Ampoule de noversénobenzol.....	0,15
Ampoule d'eau distillée stérilisée.....	2 cc.

L'une des solutions précédentes est utilisée en instillations nasales à raison de 11 gouttes dans chaque narine 3 fois par jour.

Quant à la durée du traitement 2 techniques différentes ont été adoptées :

1) Aux Enfants Assistés, le traitement est poursuivi jusqu'au premier ensemencement négatif.

2) A l'annexe d'Antony le traitement est fait pendant 4 jours, puis 3 jours après sa fin on pratique un ensemencement. S'il est positif on reprend le traitement pour une série de 4 jours suivie encore à 3 jours d'intervalle d'un ensemencement.

Ce traitement est toujours parfaitement toléré et sur les 100 cas dont nous avons relevé les observations nous n'avons jamais rien noté comme incident quoique la dose de novarsénobenzol introduite dans le nez ne soit pas complètement négligeable pour des enfants aussi jeunes.

VIII. — Observations

Observations de gonacrine des Enfants Assistés

Obs. 1. — C... Jean, 6 mois. — Rachitisme, Hypotrophie, cuti négative.

Entre le 10 janvier 1929. P. G. longs et moyens.

Reçoit 20.000 unités de sérum antidiphtérique le 11 janvier, gonacrine dans le nez du 10 au 21 janvier.

Ensemencements négatifs les 21, 25 et 28 janvier.

Obs. 2 — V... Jacqueline, 3 semaines. — Hypotrophie. Instabilité thermique.

Entre le 5 janvier 1929 venant de la crèche. P. G. moyens, poids 2.800.

Reçoit une ampoule de sérum le 5 et 6 janvier, gonacrine dans le nez du 6 au 16.

Ensemencements négatifs les 16, 18 et 21 janvier.

Poids le 21 janvier : 2.940, donc croissance de 140 gr. en 16 jours : insuffisant.

Obs. 3. — S... Jean-François, 6 mois. — Coryza diptérique.

Entre le 16 novembre 1928, venant d'Antony.

Sérum purifié 10 cm. les 17, 18, 19.

Ensemencement B. moyens + le 19, + le 25, + le 2 décembre.

Gonacrine depuis le 1er décembre jusqu'au 9.

Ensemencements — le 9, — le 13, — le 16.

Sort guéri le 20, parti pour Montluçon.

Obs. 4. — C... André, 6 mois. — Coryza diphtérique. — Cutiréaction négative.

Entre le 15 novmbre 1928 venant d'Antony.

16, 17, 18 novembre reçoit chaque jour 10 cc. de sérum antidiphtérique.

19 novembre : ensemencement du nez positif, bacilles moyens.

25 novembre et 3 décembre : ensemencements également positifs.

Gonacrine dans le nez du 1er au 8 décembre.

8, 13, 17 et 25 décembre, ensemencements négatifs.

Part guéri pour St-Calais le 31 décembre.

Observations de Novarsenobenzol, Enfants Assistés

Obs. 5. — P... Lucien, 7 mois et demi. — Pneumopathie avec 38°5 de température.

Entre le 29 janvier 1929 : ensemencement positif, bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 29 janvier au 1er février.

Repris par sa famille le 3 février encore fébrile.

Repris par sa famille le 3 février encore fébrile.

Obs. 6. — B... Denise, 6 semaines. — Coryza banal.

1er février entre à la salle Billard venant de la crèche, porteur de bacilles diphtériques moyens.

Reçoit 5.000 unités de sérum purifié le 2 février.

Novarsénobenzol dans le nez du 2 au 5 février.

5 et 8 février : 2 ensemencements négatifs, part pour Antony.

Obs. 7. — C... Henri, 7 mois 1/2. — Rien de pathologique. — Cuti-réaction négative.

Entre le 12 février, venant de la crèche porteur de germes longs et moyens.

Novarsenobenzol dans le nez du 13 au 17 février.

17, 19, et 21 février, ensemencements négatifs.

Rendu à sa famille le 21 février.

Obs. 8. — V... Lucienne, 15 jours. — Enfant normal venant d'un service d'accouchement.

Entre le 15 février 1929 porteur de germe, bacilles moyens.

Novarsenobenzol du 15 au 19.

Ensemencement négatif le 19.

Ensemencement positif. Bacilles courts et quelques moyens le 21.

Novarsenobenzol du 21 au 25.

3 ensemencements négatifs les 15, 27 février et 2 mars.

Obs. 9. — D..., Marcel, 7 mois. — Hypotrophie, poids à l'entrée : 5 k. 600.

Entre le 14 février 1929 pour bronchopneumonie et hyperthermie à 39, porteur de germes. Bacilles moyens dans le nez le 16.

Novarsenobenzol du 16 au 19.

3 ensemencements négatifs du 19 au 25.

Une réaction de Schick a été négative.

Sort le 25 avec un poids de 5.750, soit une croissance de 150 gr. en 10 jours, ce qui serait normal pour son âge, mais est insuffisant en raison de son hypertrophie. L'épisode pulmonaire explique d'ailleurs largement ce retard de la courbe de poids.

Obs. 10. — M... Gilbert, 9 mois. Hypotrophie avec cuti-réaction positive, poids 4.700.

Entre le 16 février 1929 porteur de germes moyens et courts.

Novarsenobenzol dans le nez du 17 au 26.

Un ensemencement est positif le 21.

Le 22, réaction de Schick négative.

Du 22 au 28, épisode pathologique pulmonaire.

Ensemencements négatifs les 26 février, 3 et 6 mars.

Réaction de Schick négative le 1er mars.

Pendant le mois d'avril, instabilité thermique.

Un ensemencement fait le 29 avril demeure négatif.

Sort un mois plus tard avec un poids de 7.180, après avoir gagné pendant son séjour de 3 mois 1/2 2.480 soit une moyenne de près de 23 gr. par jour que l'on peut considérer comme un bon résultat, étant donné les incidents pathologiques qu'a présentés cet enfant, porteur d'une cuti-réaction positive.

Obs. 11. R... Robert, 6 mois. — Coryza. — Otite.

Entre le 20 février, ensemencement du nez et des oreilles, bacilles moyens.

Le 21 il reçoit 10.000 unités de sérum purifié.

Novarsenobenzol dans le nez du 21 au 25.

Ensemencement négatif les 25 et 28.

2 mars : ensemencements du nez et des oreilles : bacilles courts et quelques moyens.

Bronchite et rhino-pharyngite persistantes. Gros foie. Cuti-réaction négative.

Novarsenobenzol du 2 au 7 mars.

Ensemencements négatifs les 7, 14 et 19 mars.

Obs. 12. — S... Georges, 6 mois. — Pyodermite sans température.

26 février 1929, porteur de germes : bacilles longs et moyens.

Novarsénobenzol du 26 février au 3 mars.

3 ensemencements négatifs les 3, 6 et 10 mars.

Obs. 13. — F... Antoine, 1 mois. — Coryza sans autre chose de pathologique.

Entre le 3 mars 1929 avec le diagnostic de diphtérie nasale.

Noversenobenzol les 3, 4 et 5 mars.

2 ensemencements négatifs les 5 et 8 mars.

Obs. 14. — K..., 4 mois. — Hypotrophie : poids 4.150. — Cuti-réaction négative.

Porteur de germes : bacilles longs et moyens le 27 février 1929.

Novarsénobenzol du 28 février au 4 mars.

3 ensemencements négatifs les 4, 6 et 14 mars.

La courbe de poids stationnaire depuis l'entrée ne reprend que le 18 mars, après l'évolution d'un petit foyer de broncho-pneumonie.

Obs. 15. — P... Lucienne, 1 mois. — Poids, 3.300. Conjonctivite.

Le 6 avril 1929 : gonocoques à l'examen direct et bacilles diphtériques après culture dans la sécrétion conjonctivale. Ensemencement du nez positif : bacilles longs.

Du 6 au 11 : 10 cc. de sérum antidiphtérique chaque jour.

Traitement habituel antiseptique (cyanure-argyrol) de la conjonctivite.

Du 6 au 12 : novarsenobenzol dans le nez.

Le 12 avril : conjonctive ; pas de germes à l'examen direct, staphylocoques à la culture ; nez : ensemencement négatif.

Trois autres ensemencements négatifs le 15, le 19 et le 22 avril.

Obs. 16. — L... Guy, 8 jours. Diphtérie oculo-nasale.

Le 23 mars 1929 : ensemencements du nez et de la sécrétion conjonctivale positifs.

Du 24 au 29 : 20 cc. de sérum antidiphtérique purifié sous-cutané chaque jour.

Localement cyanure de mercure argyrol au niveau de la conjonctive.

Novarsenobenzol dans le nez.

Le 29 ensemencement du nez négatif ; ensemencement des yeux positif. 20 cc. de sérum.

Le 3 avril : yeux : pas de germes à l'examen direct ; culture : bacilles longs ; 10 cc. de sérum.

Le 8 avril, ensemencement du nez : positif : bacilles courts.

Du 8 au 15 : novarsenobenzol.

Ensemencements négatifs le 15, le 19, le 23 avril.

Obs. 17. — J... Marcelle, 15 jours. — Hypotrophie. Poids : 2900.

Porteur de germes le 12 avril 1929 : bacilles courts et quelques moyens.

Du 12 au 19, novarsenobenzol.

Le 15 : ensemencement positif.

Ensemencements négatifs le 19, le 22 et le 25 avril.

Sort le 13 mai, âgée d'un mois et demi, pesant 3.400.

Obs. 18. — G... Lucienne, 3 semaines. — Poids 3.030. Diarrhée. Débilité légère.

Le 5 avril 1929, porteur de germes : bacilles courts et moyens.

Novarsenobenzol du 5 au 15 avril.

1 ensemencement positif le 8 avril.

4 ensemencements négatifs les 15, 18, 22 et 25 avril.

Sort le 16 mai avec un poids de 3.400.

Obs. 19. — G... Jacques, 15 jours, rien de pathologique.

Porteur de germes le 23 avril 1929 : bacilles courts et moyens.

Novarsenobenzol du 23 au 29.

1 ensemencement négatif le 29.

2 ensemencements positifs les 3 et 6 mai.

Novarsenobenzol du 3 au 10.

3 ensemencements négatifs le 10, 14 et 18 mai.

Obs. 20. — B... André, 1 an, hypotrophie.

Porteur de germe le 24 avril 1929 : bacilles moyens.

Novarsenobenzol du 24 au 29.

1 ensemencement négatif le 29. Repris par sa famille le 30.

Obs. 21. — L... Simone, 3 semaines.

Porteur de germes le 1er avril : bacilles moyens.

Novarsenobenzol du 1er au 6 avril.

3 ensemencements négatifs le 6, 9, 12 avril.

Obs. 22. — H... Isabelle, 3 semaines. — Debile, poids, 2.640.

Le 29 avril 1929, porteur de germes : bacilles moyens.

Novarsenobenzol dans le nez du 29 avril au 5 mai.

2 ensemencements négatifs les 5 mai et 8 mai.

Réaction de Schick négative le 15 mai.

Le 20 juin : foyer de broncho-pneumonie. Cuti-réaction négative.

La croissance est irrégulière. On pense à l'hérédo-spécificité et une série d'injections sous-cutanées de novarsenobenzol sont pratiquées. La courbe de poids augmente aussitôt.

Le 5 juillet, un ensemencement du nez est négatif, mais le 11 un nouvel ensemencement montre la présence de bacilles courts et moyens qui vont persister malgré le novarsenobenzol dans le nez, ainsi qu'en témoignent des examens positifs le 18, le 23, le 28 juillet.

Enfin, le 31 juillet un ensemencement est négatif.

Obs. 23. — J... Noël, 7 mois. — Bronchite.
Porteur de germes, le 27 avril 1929 : bacilles moyens.
Novarsenobenzol dans le nez du 27 avril au 6 mai.
2 ensemencements négatifs les 6 et 10 mai.
Repris par sa famille le 12 mai.

Obs. 24. — B... Jean, 6 semaines. — Diarrhée. Hypotrophie. Poids : 2.720.
Porteur de germes le 5 mai 1929. Bacilles moyens.
Novarsenobenzol du 5 au 10 mai.
1 ensemencement négatif le 10.
1 ensemencement positif le 13.
Novarsenobenzol du 13 au 18.
4 ensemencements négatifs les 18, 21, 25 et 29 mai.
Rien de pathologique, croissance rapide, poids de sortie au bout d'un mois : 3 kg. 440.

Obs. 25. — L..., 6 semaines. Poids, 3.400.
Porteur de germe le 10 mai 1929 : bacilles moyens.
Novarsenobenzol du 10 au 18 mai.
4 ensemencements négatifs les 18, 21, 26 et 28 mai.
Du 17 au 1er juin, convulsions, spasme de la glotte, chute de poids de 600 gr.
Poids stationnaire en juin, reprend en juillet pour atteindre à la sortie, le 14 juillet, 4 kg. 270.

Obs. 26. — P... Suzanne, 15 jours. — Poids, 3.150.
Porteur de germes le 26 août : bacilles moyens.
Novarsenobenzol du 26 au 29 août.
2 ensemencements négatifs le 29 août et le 2 septembre.
Sort le 4 septembre avec un poids de 3.450.

Obs. 27. — F... André, 9 mois. — Hypotrophie : poids, 6.490. Bronchopneumonie.

Porteur de germes le 26 avril 1929 : bacilles moyens.
Novarsenobenzol du 26 avril au 1er mai.
Bronchopneumonie du 28 avril au 13 mai.
5 ensemencements négatifs les 1er, 6, 11, 14 et 18 mai.
Sort le 7 juin avec un poids de 6.940.

Obs. 28. — A... René, 13 jours. — Poids, 3.950. Rien de pathologique.
Porteur de germe le 27 mai 1929 : bacilles moyens.
Novarsenobenzol du 27 mai au 31 mai.
3 ensemencements négatifs le 31 mai, le 4 juin et le 8 juin sort le 12 juin avec un poids de 4.130.

Obs. 29. — V... Liliane, 3 semaines. — Poids, 3.550.
Porteur de germes le 13 septembre 1929. Bacilles moyens.
Novarsenobenzol du 13 au 17.
2 ensemencements négatifs, 17 et 25 septembre.
Très bonne croissance, rien de pathologique. Poids de sortie : 3.720.

Obs. 30. — M... Josette, 1 mois. — Débile, prématurée. Hérédo-spécifique et probablement infectée par du gonocoque. Poids : 2.400.
Porteur de germes le 26 juin 1929 : bacilles longs et moyens.
Novarsénobenzol du 26 juin au 30 juin.
2 ensemencements négatifs : 30 juin et 8 juillet.
Nombreux incidents pathologiques en dehors de la présence des bacilles diphtériques : hyperthermie. Arrêt de la croissance, conjonctivite, œdème du dos de la main à aspect inflammatoire. Réaction de Bordet-Wassermann et de Hecht positive. Poids de sortie le 16 août : 3.010.

Obs. 31. — M... Léonie, 5 jours. — Poids, 2.750.

Porteur de germes le 3 juillet 1929. Bacilles courts et quelques moyens.

Novarsénobenzol du 3 au 8 juillet.

2 ensemencements négatifs les 8 et 17 juillet.

Le 15 juillet, râles de bronchites.

Sort le 2 août avec un poids de 3.050 : croissance insuffisante.

Obs. 32. — B... Jean, 2 jours. — Enfant normal. Poids : 3.250.

Porteurs de germes le 19 juillet : bacilles moyens.

Novarsènobenzol du 19 juillet au 22.

2 ensemencements négatifs les 22 et 26 juillet.

Sort le 5 août, âgé de 3 semaines, avec un poids de 3.330.

Obs. 33. — G.. Denise, 12 jours. — Enfant normal. Poids : 3250.

Porteur de germes le 27 juillet : bacilles moyens.

Novarsenobenzol du 27 au 31 juillet.

3 ensemencements négatifs les 31 juillet, 4 et 9 août.

Sort le 10 août avec un poids de 3.480.

Obs. 34. — L... Jacques, 12 jours. — Coryza. Poids : 3.150.

Porteur de germes le 5 mai 1929 : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 5 au 8.

3 ensemencements négatifs les 8, 10 et 14.

Mais comme le coryza persiste et qu'il existe un peu de conjonctivite, on répète les ensemencements les 16 juin, 19 juin et 25 juin, tous sont négatifs.

Sort le 17 juillet avec un poids de 4.530, sans qu'il y ait eu le moindre temps d'arrêt dans la progression du poids.

Obs. 35. — V... Odette, 4 semaines. — Prématurée. Poids : 2.500.

Porteur de germes le 26 juin 1929 : bacilles longs et moyens.

Novarsénobenzol du 26 juin au 1er juillet.

3 ensemencements négatifs les 1er, 4 et 8 juillet.

Progression normale du poids : sort le 13 juillet, pesant 3.200.

Obs. 36. — Z... Marie, 15 jours. — Petite débilité. Poids : 3.000.

Porteur de germes le 4 juillet 1929 : bacilles longs et moyens.

Novarsénobenzol du 4 juillet au 8.

2 ensemencements négatifs le 8 et le 16 juillet.

Sort le 29, pesant 3.340.

Obs. 37. — B... Madeleine, 15 jours. — Température oscillante. Poids : 3100.

Porteur de germes le 6 juillet 1929 : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 6 au 9 juillet.

Le poids reste stationnaire et la température oscillante jusqu'au 9 juillet, mais il existe quelques troubles digestifs, qui font prescrire du babeurre et du lait de femme.

3 ensemencements négatifs les 9, 16 et 23 juillet.

Obs. 38. — K... Marcel, 3 mois. — Poids : 5.700.

Porteur de germes le 20 mai 1929 : bacilles longs et moyens.

Novarsénobenzol du 20 mai au 25.

3 ensemencements négatifs les 25, 28 mai et 3 juin.

Sort le 6 juin pesant 6.000.

Obs. 39. — P... Ginette, 9 mois. — Hypotrophie. Poids 5.400.

Porteur de germes, le 4 octobre 1929.

Novarsénobenzol du 4 au 8 octobre.

3 ensemencements négatifs les 8, 11 et 13 octobre.

Obs. 40. — M... Thérèse, 11 jours. — Prématurée du 8e mois. Poids : 2.600.

Porteur de germes le 2 octobre 1929 ; bacilles moyens et courts.

Novarsénobenzol du 2 au 8 octobre.

3 ensemencements négatifs les 8, 15 et 18 octobre.

Rien d'autre de pathologique qu'un retard de croissance : poids le 15 octobre : 2.690.

Obs. 41. — L... Suzanne, 11 jours. — Poids : 2950.

Porteur de germes le 4 octobre 1929 : bacilles moyens,

Novarsénobenzol du 4 au 10 octobre.

2 ensemencements négatifs le 10 et le 14 octobre.

Sort le 15 octobre pesant 3.100.

Obs. 42. — J... Gilbert, 9 mois. — Hypotrophie. Hérédospécificité ? Poids : 5.070.

Porteur de germes le 7 octobre 1929 : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 7 au 14 octobre.

3 ensemencements négatifs les 14, 20 et 28 octobre.

Croissance irrégulière, poussées fébriles : ces incidents disparaissent avec des frictions mercurielles. Poids de sortie : 5.550.

Obs. 43. — D... Marcelle, 2 mois 1/2. — Poids : 5.050.

Porteur de germes le 26 octobre 1929. Bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 26 au 29 octobre.

2 ensemencements négatifs le 29 octobre et le 3 novembre.

L'enfant est repris par sa famille le 3 novembre ; il ne présente d'ailleurs rien de pathologique.

Obs. 44. — M... Michelle, 8 mois. — Hypotrophie. Poids : 5.650.

Porteur de germes le 12 octobre 1929 : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 12 au 17 octobre.
2 ensemencements négatifs les 17 et 23 octobre.
Sort le 25, pesant 5.820.

Obs. 45. — W... Yolande, 3 mois (voir obs. 88 du service d'Antony).

Obs. 46. — M... Pierre, 6 mois. — Poids, 6.900. Diarrhée et fièvre.

Porteur de germes le 31 août 1929 : bacilles courts et moyens. Arrêt de la courbe de poids.

Du 31 août au 4 septembre : novarsénobenzol avec en plus les quatre premiers jours 10 cc. de sérum purifié chaque jour.

Le 2 septembre : reprise du poids.

Le 4, retour à l'apyrexie.

Ensemencements négatifs le 4 et le 8 septembre.

Sort le 9 pesant 7.030.

Obs. 47. — G... Marie-Louise, 13 jours. — Poids : 3.350.

Porteur de germes le 29 octobre 1929 : bacilles longs et moyens.

Novarsénobenzol du 30 octobre au 4 novembre.

Ensemencements négatifs le 4 et le 12 novembre.

Sort le 23 novembre, pesant 3.600.

Obs. 48. — Ch... Jacques, 10 mois. — Hypotrophie. Poids 4.750. Diarrhée, anémie : 3.300.000 hématies.

Porteur de germes le 6 octobre 1929 : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 6 au 17.

Ensemencements négatifs le 17, le 26 octobre, le 1er, le 4 et le 16 novembre. Ces ensemencements sont répétés à cause d'un état général médiocre avec coryza persistant et évolution d'un petit foyer de bronchopneumonie. Le poids est sta-

tionnaire et, à la date du 29 novembre, inférieur de 390 gr. au poids d'entrée.

Obs. 49. — B... Paul, 15 jours. — Débile, prématuré, pesant 2.300.

Porteur de germes le 12 octobre 1929 : bacilles courts et quelques moyens.

Novarsénobenzol du 12 au 16.

Ensemencement négatif le 16.

Ensemencement positif le 25.

Novarsénobenzol du 25 octobre au 2 novembre.

Ensemencement négatif le 2 novembre.

Ensemencement positif le 12.

Novarsénobenzol du 12 au 15.

Ensemencements négatifs le 15, le 23 et le 27 novembre.

Croissance lente. Poids le 27 novembre 2.750. Hérédo-spécificité possible.

Observations gonacrine + novar, Enfants Assistés

Obs. 50. — M... Paulette, 1 mois. — Jumelle débile, sans signes pathologiques à l'entrée.

Entre le 4 août 1928.

Septembre : coryza non diphtérique (ensemencement négatif).

26 septembre : érysipèle envoyée à Claude-Bernard.

11 octobre, retour de Claude Bernard.

Octobre est marqué par une certaine instabilité thermique.

20 novembre : foyer de broncho-pneumonie à la base droite. Ensemencement du nez négatif.

5 décembre : à l'âge de 5 mois, ensemencement du nez positif : bacilles moyens.

6, 7 et 8 décembre, reçoit chaque jour 10 cc. de sérum antidiphtérique.

Gonacrine dans le nez du 5 au 11 décembre.

11 et 16 décembre : 2 ensemencements négatifs.

26 décembre et 3 janvier : 2 ensemencements positifs.

Gonacrine du 4 au 10 janvier.

10 et 15 janvier : 2 ensemencements négatifs.

17, 21 et 25 janvier : 3 ensemencements positifs.

2 février : otite sans bacilles diphtériques dans le pus de l'oreille.

Du 4 février au 14 : 3 ensemencements du nez sont négatifs.

Puis le 26 février : ensemencement positif.

Novarsénobenzol dans le nez du 26 février au 5 mars.

Du 5 mars au 6 avril, date de sortie pour Antony : 3 ensemencements sont négatifs. Pendant cette période, petit foyer de broncho-pneumonie gauche avec ensemencement négatif. Vaccin de Duchon pendant 4 jours.

Part pour Antony le 6 avril, guérie, mais très hypotrophique : 4 kgr. 320 à 9 mois.

Obs. 51. — M... Madeleine, 5 mois. — Arthrite gonococcique. Hérédo-spécificité. Cuti.

Entre le 20 novembre 1928. P. G. depuis le mois de septembre, venant d'Antony.

2 ensemencements positifs. Bacilles moyens et courts le 24 novembre et le 2 décembre.

Gonacrine dans le nez du 2 au 12 décembre.

2 ensemencements négatifs les 12 et 14 décembre.

6 ensemencements positifs les 24 et 29 décembre, 4, 15, 21 et 25 janvier. Malgré la gonacrine dans le nez depuis le 24 décembre.

Le 23 janvier, novar jusqu'au 2 février.

2 ensemencements négatifs : 2 et 4 février.

1 ensemencement positif : 6 février.
3 ensemencements négatifs : 9, 11 et 14 février.

Observations des Enfants de l'Annexe d'Antony à la gonacrine

Obs. 52. — G... Jeannine, 2 mois 1/2. — Hypotrophie.

Le 20 décembre 1928 : coryza sanguinolent et croûteux. Perte de poids avec vomissements et selles liquides. Facies pâle. Gros foie. Hypotrepsie à marche rapide dès ce moment.

A cause du coryza on soupçonne la présence de bacille diphtérique et dès le 20 décembre l'enfant reçoit 3 fois par jour, dans chaque narine II gouttes d'une solution de gonacrine au 1/200. Ce traitement dure jusqu'au 23.

Un ensemencement fait le 21 est négatif.

Mais le 26 un nouvel ensemencement montre la présence de bacilles moyens.

On reprend la gonacrine, mais le décès survient le 29.

Obs. 53. — Ch... Charles, 1 mois 1/2. — Occlusion rétro-nasale. Poids stationnaire depuis le 12 novembre 1928. Otite droite depuis le 21.

Ensemencement positif le 5 décembre.

Du 6 au 9 décembre : 5000 unités de sérum antidiphtérique purifié chaque jour.

Du 9 au 12 : gonacrine au 1/200. 3 fois II gouttes dans chaque narine tous les jours.

Le 14, ensemencement positif.

Du 16 au 19 : gonacrine au 1/200.

Le 21, ensemencement négatif.

Mais le 28 décès par broncho-pneumonie double.

Obs. 54. — M... André, 2 mois 1/2. — Coryza hémorragique, occlusion rétro-nasale.

Poids stationnaire, fièvre, vaccinée le 6 décembre 1928.

Ensemencement positif le 11 décembre : bacilles moyens.

Gonacrine 1/200 du 13 au 16, plus chaque jour 5.000 unités de sérum sous-cutané.

Le 19 décembre, ensemencement positif, bacilles moyens.

Gonacrine 1/200 du 20 au 21.

Décès le 26 décembre : broncho-pneumonie double. Chute de poids. Hyperthermie.

Obs. 55. — M... Maurice, 2 mois. — Hypotrophie légère.

Ensemencement positif le 26 novembre 1928.

Du 27 au 30 : 5000 unités de sérum antidiphtérique chaque jour.

Du 9 au 12 décembre : gonacrine au 1/200.

Ensemencements négatifs : 14 décembre, 23 décembre, 2 et 11 janvier.

Obs. 56. — M... Suzanne, 2 mois.

30 novembre 1928 : arrêt du poids, ensemencement positif.

5 décembre : ensemencement positif, occlusion rétronasale.

Du 7 au 10 : 5.000 unités de sérum purifié chaque jour.

Du 9 au 12 : gonacrine au 1/200.

Le 14, ensemencement négatif.

Le 18 : otite.

Le 23 : ensemencement positif.

Du 25 au 28 : gonacrine 1/200.

Ensemencements négatifs le 30 décembre, puis positif le 8 janvier.

Du 10 au 13 janvier, gonacrine 1/100.

Ensemencements négatifs le 15, le 21 et le 25 janvier.

Obs. 57. — S... Robert, 1 mois.

9 novembre 1928 : ensemencement positif sans coryza.

Du 13 au 16 : gonacrine au 1/200 et en plus 5.000 unités de sérum chaque jour.

Ensemencements négatifs le 18 et le 23.

Obs. 58. — P... Micheline, 3 mois. — Hypotrophie.

Par suite d'un mauvais état général avec chute de poids sans cause on pratique une série d'ensemencements qui demeurent négatifs.

Mais le 9 janvier 1929 coïncidant avec l'apparition du coryza et de bronchite un ensemencement est positif.

Du 9 au 17 on assiste d'ailleurs à l'évolution d'un foyer de broncho-pneumonie.

Du 10 au 13 : 4 fois 5.000 unités de sérum.

Du 11 au 14 : gonacrine au 1/100.

Ensemencements négatifs le 17, le 21 et le 26 janvier.

Obs. 59. — L... Lucie, 4 mois 1/2.

Le 28 décembre 1928 ensemencement positif sans coryza.

Du 30 décembre au 2 janvier, gonacrine au 1/200.

Le 6 janvier ensemencement négatif.

Du 9 au 12 évolution d'un foyer de broncho-pneumonie, 4 fois 5.000 unités de sérum purifié.

Le 11 ensemencement positif.

Du 15 au 18 gonacrine à 2/100. La broncho-pneumonie est guérie.

Ensemencements négatifs le 21 et le 30 janvier.

Puis après une période sans manifestation pathologique un nouvel ensemencement pratiqué le 15 mars se montre positif.

Du 17 au 21 mars, 5 jours à la gonacrine au taux de 2/100.

Ensemencement négatif le 22 mars, mais est évacuée pour rougeole.

Obs. 60. — Z... Augustine, 3 mois.

Le 19 décembre 1928 ensemencement positif sans coryza.

Du 20 au 23, gonacrine au 1/200.

Ensemencements négatifs le 26 décembre et le 6 janvier.

Ensemencement positif le 11 janvier avec coryza.

Du 14 au 17 janvier, gonacrine à 2/100.

Ensemencements négatifs le 30 janvier, le 11 février et le 3 mars.

Obs. 61. — M... René, 2 mois.

Le 16 novembre 1928, ensemencement positif.

Du 21 au 24 novembre : 5.000 unités de sérum purifié.

Du 9 au 12 décembre : gonacrine au 1/200. Poids stationnaire.

Le 14 décembre, ensemencement positif.

Du 16 au 19, gonacrine au 1/200 plus 5000 unités de sérum.

Ensemencements négatifs le 21 et le 30 décembre.

Le 8 janvier ensemencement positif. Poids stationnaire.

Du 9 au 12 gonacrine à 1/100, plus 5.000 unités de sérum.

Ensemencements négatifs le 15, le 21 et le 30 janvier.

Obs. 62. — D... Jacqueline, 4 mois.

Le 26 janvier ensemencement positif sans rien de pathologique.

Le 30 ensemencement positif avec léger coryza.

Du 2 au 5 février gonacrine à 2/100.

Ensemencements négatifs le 7, le 18 février et le 3 mars.

Obs. 63. — M... Georgette, 3 mois.

Le 19 décembre ensemencement positif.

Du 21 au 24, gonacrine au 1/200 plus 5.000 unités de sérum.

Le 30 ensemencement positif.

Du 4 au 7 janvier 1929 gonacrine 1/100.

Le 11 janvier ensemencement positif.

Du 14 au 18 gonacrine à 2/100, plus 5.000 unités de sérum purifié.

Ensemencements négatifs le 21, le 30 janvier, le 11 février, le 3 et le 18 mars.

Obs. 64. — G... Louisette, 2 mois.

Le 26 novembre 1928 ensemencement positif avec coryza purulent et hémorragique.

Du 27 au 30, 5.000 unités de sérum purifié chaque jour.

Du 10 au 13 décembre gonacrine à 1/200.

Le 14 ensemencement positif.

Du 16 au 19 gonacrine 1/200.

Le 21 et le 30 ensemencements négatifs.

Mais le 8 janvier ensemencement positif.

Du 10 au 13, gonacrine 1/100.

Le 15 ensemencement négatif, mais comme il y a encore de l'occlusion nasale on remet l'enfant à la gonacrine à 2/100 pendant 4 jours du 17 au 20 janvier.

2 ensemencements pratiqués le 24 et le 30 janvier demeurent négatifs.

Obs. 65. — A... Jeanne, 3 mois.

Le 16 décembre 1928 ensemencement positif.

Du 20 au 23, gonacrine à 1/200, plus 5.000 unités de sérum.

Le 26 ensemencement positif.

Du 28 au 31 gonacrine 1/200.

Ensemencements négatifs le 6 et le 17 janvier.

Mais le 16 février il y a une angine avec présence de bacilles diphtériques dans la gorge et dans le nez. Tout rentre dans l'ordre après 4 jours de traitement par le sérum antidiphtérique sans gonacrine.

Le 27 février un ensemencement est négatif.

Obs. 66. H... Robert, 2 mois.

Le 19 décembre 1928, ensemencement positif avec coryza hémorragique.

Du 20 au 23 gonacrine à 1/200.

Le 25 ensemencement négatif.

Le 30 ensemencement positif.

Du 31 décembre au 3 janvier, 5.000 unités de sérum chaque jour.

Du 5 au 8 janvier gonacrine à 1/100.

Ensemencements négatifs le 17 janvier et le 23 février.

Obs. 67. — L.., Maurice, 9 mois.

Le 2 mars 1929, ensemencement positif avec coryza.

Du 6 au 10 mars, 5 jours à la gonacrine à 2/100.

Le 15 ensemencement négatif. Mais ultérieurement rougeole et décès.

Obs. 68. — B... Jacques, 3 mois.

Porteur de germes le 15 décembre 1928.

Du 20 au 23 décembre gonacrine 1/100.

Ensemencements négatifs le 26 décembre, le 6 janvier et le 15 janvier.

Obs. 69. — P... Jean-Claude, 3 mois 1/2. — Poids stationnaire depuis quelque temps. — Coryza. — Hérédo-spécificité.

Porteur de germes le 13 mars 1929.

Du 16 au 20 : 5.000 unités de sérum purifié chaque jour.

Du 16 au 20 : gonacrine à 2/100.

Ensemencements négatifs de la gorge et du nez le 24 et le 28 mars.

Décédé avec fièvre et convulsions le 8 avril.

Observations des porteurs de germes de l'Annexe d'Antony traités au novarsenobenzol

Obs. 70. — B... Marguerite, 2 mois 1/2.

Porteur de germes le 19 février 1929 nez et gorge, avec léger coryza.

Novarsénobenzol du 20 au 24.

Sortie sans qu'il y ait eu d'autre ensemencement.

Cette observation ne figure bien entendu que pour la statistique des porteurs de germes.

Obs. 71. — C... Paulette, 3 mois.

Porteur de germes le 22 février 1929.

Novarsénobenzol du 24 au 28.

Ensemencements négatifs (nez et gorge) le 3, le 10, le 17 et le 28 mars.

Obs. 72. — V... Geneviève, 2 mois. — Hypotrophie légère.

Porteur de germes le 1er juin 1929.

Novarsénobenzol du 2 au 6.

Ensemencements négatifs le 8 et le 19 juin.

Obs. 73. — A... Eliane, 4 mois. — Hypotrophie légère. Polyadénite.

Porteur de germes sans coryza le 13 mai 1929.

Novarsénobenzol du 14 au 18.

Ensemencements négatifs le 21 et le 28 mai.

Reprise par sa mère le 31 mai, âgée de 4 mois et demi, pesant 4 kg. 475.

Obs. 74. — G... Françoise, 2 mois 1/2. — Hypotrophie du 1er degré.

Porteur de germes le 30 mai 1929.

Novarsénobenzol du 31 mai au 3 juin.

Ensemencements négatifs le 5 et le 9 juin.

Sort le 12 juin, âgée de 3 mois, pesant 4.250.

Obs. 75. — M... Christiane, 3 semaines. — Prématurée de 8 mois 1/2. Poids 2900.

Porteur de germes. Le 1er mai 1929, sans coryza ni aucun trouble pathologique.

Novarsénobenzol du 4 au 8 mai.

Ensemencements négatifs 11, 17, 25 mai et 14 juin.

Sort à 3 mois avec un pied de 4.250. La croissance a été régulière.

Obs. 76. — D... Louise, 2 mois. — Enfant normal. Poids 4 kg.

Porteur de germes le 15 mai 1929, sans coryza ni aucun trouble pathologique.

Novarsénobenzol du 16 au 20 mai.

Ensemencements négatifs le 21 et le 25 mai.

Sort le 10 juin pesant 4.460.

Obs. 77. — J... André, 5 semaines. — Hérédo-spécificité ? Parents tuberculeux. Poids 3.800.

Porteur de germes le 17 mai 1929, sans coryza.

Norvarsénobenzol du 18 au 22 mai.

Ensemencements négatifs : 24 mai, 1er juin.

Ensemencement positif : 11 juin.

Novarsénobenzol du 12 au 16.

Ensemencements négatifs : 19 et 23.

Enfant pâle à croissance retardée du fait de son hérédité.

Obs. 78. — M... Joséphine, 3 mois 1/2. — Débilité congénitale.

Porteur de germes le 10 juin 1929.

Novarsénobenzol du 11 au 14 juin.
Ensemencements négatifs le 14 et le 21 juin.

Obs. 79. — U... Louis, 4 semaines. — Poids 4200.
Porteur de germes le 6 juin 1929 : rien de pathologique.
Novarsénobenzol du 7 au 11.
Ensemencements négatifs le 15 juin, le 7 et 23 juillet.
Sort le 24, âgé de 2 mois et 10 jours pesant 5.250.

Obs. 80. — G... Simone, 2 mois. — Poids, 3900. Diarrhée. Rachitisme.
Porteur de germes le 12 juin 1929.
Novarsénobenzol du 12 au 16 juin.
Ensemencements négatifs : 26 juin et 3 juillet.
Sort le 10 juillet, pesant 4.100 à 3 mois.

Obs. 81. — C... René, 6 semaines. — Poids 3.700. Angine. Coryza, otite.
Angine le 6 juin 1929.
Ensemencement le 8 juin.
Nez + bacilles diphtériques.
Gorge — pas de bacilles diphtériques.
Novarsénobenzol du 9 au 12.
500 unités de sérum purifié du 8 au 10 chaque jour.
Ensemencements négatifs le 26 juin et le 10 août, alors qu'il existe depuis le 28 juin une otite bilatérale, dont le pus n'est pas ensemencé.
Malgré ces phénomènes, le poids en fléchissement à l'arrivée avait repris le 18 juin, pour ne redevenir stationnaire qu'à la fin de juillet.

Obs. 82. — C... Lucien, 6 semaines. — Poids, 3900.
Porteur de germes le 11 juillet 1929.
Novarsénobenzol du 11 au 16 juillet.

Ensemencements négatifs le 17 et le 25 juillet.
Sort le 9 août, à 2 mois 1/2, pesant 4.500.

Obs. 83. — V... Geneviève, 2 mois. — Poids 4.100.
Porteur de germes le 2 juin 1929.
Novarsénobenzol du 2 au 6 juin.
Ensemencements négatifs : 9 et 19 juin.
Poids à 3 mois : 4.500.

Obs. 84. — B... Germaine, 1 mois. — Rhino-pharyngite et bronchite. Poids 3150.
Porteur de germes le 18 juillet 1929.
Novarsénobenzol du 18 au 22 juillet.
Ensemencement négatif le 26 juillet.
Sort le 5 septembre, âgée de 2 mois 1/2, pesant 4.250.

Obs. 85. — L... Jean, 4 semaines. — Simple débilité du 1er degré. Poids 3.100.
Porteur de germes le 7 juin 1929.
Novarsénobenzol du 9 au 13 juin.
Ensemencements négatifs : 18 juin, 6 juillet.
Sort le 24 juillet, âgé de 2 mois 1/2, pesant 4.350.

Obs. 86. — C... Marie, 4 semaines. — Poids, 3.050.
Porteur de germes le 11 août 1929.
Novarsénobenzol du 12 au 16 août.
Ensemencements négatifs le 21 août, le 25 août et le 25 septembre.
Sort le 5 octobre, âgée de 2 mois 1/2, pesant 4.375.

Obs. 87. — V... Jean, 1 mois. — Bronchopneumonie. Poids 3700.
Porteur de germes le 1er septembre. Décédé le 8.

Obs. 88. — W... Yolande, 3 mois. — Coryza.

Le 20 février 1929 : ensemencement positif : nez et gorge.

Du 21 au 25, novarsénobenzol.

Le 2 mars, ensemencement de la gorge positif, du nez négatif.

Novarsénobenzol du 3 au 7 mars.

Ensemencements positifs : gorge et nez le 15.

Novarsénobenzol du 17 au 20.

Ensemencement positif (gorge et nez) le 25.

Du 26 au 29 : 5.000 unités de sérum antidiphtérique purifié.

Passe le 18 avril aux Enfants-Assistés :

Novarsénobenzol du 18 au 20 avril.

3 ensemencements négatifs les 20, 23, 26 avril.

Observations des porteurs de germes de l'Annexe d'Antony traités à la gonacrine puis au novarsenobenzol

Obs. 89. — H... Jacques, 1 mois. — Coryza.

Deux ensemencements positifs le 5 et le 12 janvier 1929.

Du 14 au 17 : gonacrine à 2/100.

Le 21, ensemencement négatif.

Le 30, ensemencement positif.

Du 31 janvier au 3 février : gonacrine à 2/100.

Ensemencements négatifs le 7 et le 18 février.

Le 23 février, ensemencements de la gorge et du nez positifs.

Du 24 au 28 novarsénobenzol.

Du 27 février au 1er mars, 4 fois 5.000 unités de sérum purifié.

Ensemencements négatifs le 16, le 24 et le 31 mars.

Obs. 90. — D... Floriane, 6 semaines.

Porteur de germes le 26 décembre 1928.

Du 27 au 31, gonacrine 1/200.

Le 7 janvier 1929, ensemencement positif avec coryza.

Du 9 au 12, gonacrine à 1/100.

Du 12 au 15, 5000 unités de sérum chaque jour. Coryza hémorragique. Croissance lente.

Du 15 au 18, gonacrine à 2/100.

Le 16, ensemencement positif. De même le 22.

Le 31, ensemencement négatif.

Mais le 12 février, puis le 3 mars, 2 ensemencements sont positifs.

Du 4 au 8 mars, novarsénobenzol.

Le 10, ensemencement négatif.

Le 15 ensemencement positif.

Du 17 au 21, novarsénobenzol.

Du 22 au 25, 4 fois 5.000 unités de sérum.

Le 24, ensemencements du nez et de la gorge tous les deux négatifs.

Le 28, ensemencement du nez et de la gorge positifs.

Du 2 au 5 avril, gonacrine à 2/100.

Ensemencement négatif le 10.

Sort le 15.

Obs. 91. — M... Georgette, 1 mois 1/2.

Porteur de germes le 17 décembre 1928.

Du 20 au 23, gonacrine au 1/100.

Ensemencements négatifs le 25 décembre, le 6 et le 15 janvier 1929.

Mais le 31 janvier, ensemencement positif.

Du 2 au 5 février, gonacrine à 2/100.

A partir du 7, le poids devient stationnaire.

Le 19 février, ensemencement toujours positif.

Du 20 au 23, gonacrine à 2/100. A ce moment : infection cutanée.

Le 3 mars, ensemencement positif.

Du 4 au 8, novarsénobenzol.

Le 14, ensemencement positif.

Du 17 au 21, novarsénobenzol.

Du 18 au 21, 5.000 unités de sérum purifié chaque jour.

Ensemencements négatifs (nez et gorge) le 24 et le 28 mars.

Obs. 92. — D... Marcelle, 10 mois. Otite antérieure.

Le 16 janvier 1929, ensemencement positif avec rhino-pharyngite accompagnée de fièvre.

Du 18 au 21, gonacrine à 2/100.

Le 31, ensemencement positif.

Le 10 février, ensemencement négatif.

Le 19, ensemencement douteux.

Le 27, ensemencement du nez positif, de la gorge négatif.

Du 1er au 5 mars, novarsénobenzol.

Ensemencements négatifs (nez et gorge) le 11, le 16 et le 29 mars.

Suite des Observations des Enfants traités au novarsenobenzol des Enfants Assistés

Obs. 93. — R... Pierrette, 3 semaines. — Poids, 3.350.

Porteur de germes : bacilles moyens le 23 novembre 1929.

Novarsénobenzol dans le nez du 23 au 26 novembre.

Ensemencements négatifs le 26 novembre, le 3 et le 7 décembre.

Sort n'ayant rien présenté de pathologique et pesant 3.450.

Obs. 94. — B... Jean, 15 jours. — Poids, 2.990.

Porteur de germes : bacilles moyens le 15 novembre.

Novarsénobenzol du 15 au 18 novembre.

Ensemencements négatifs le 18 et le 23 novembre, puis le 1er décembre.

Sort le 14 décembre, n'ayant rien présenté de pathologique, la croissance a été normale, le poids de sortie est 3.750.

Obs. 95. — J... Robert, 15 jours — Poids, 2.930.

Quelques troubles digestifs. Vomissements, selles mélangées.

Porteur de germes le 16 novembre : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 16 au 19.

Ensemencements négatifs les 19, 26 novembre et 7 décembre.

Hérédo-syphilis possible. Bronchite légère.

Poids progressant, mais lentement. Poids de sortie 3o5o.

Obs. 96. — A... René, 15 jours. — Poids 3.380.

Porteur de germes le 16 novembre : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 16 au 19 novembre.

Ensemencement négatif le 19.

Ensemencement positif : bacilles moyens le 25.

Novarsénobenzol du 25 au 2 décembre.

Ensemencement douteux le 2 décembre, on arrête cependant le traitement et dans la suite deux ensemencements le 13 et le 19 décembre sont négatifs.

La croissance a été normale : le poids de sortie est 4.320.

Obs. 97. — C... Adrien, 6 mois 1/2. — Poids 4.550.

Troubles digestifs et hypotrophie.

Porteur de germes le 22 novembre : bacilles moyens.

Novarsénobenzol du 22 au 26.

Ensemencements négatifs le 26 novembre, le 2 et le 6 décembre.

Poids le 8 décembre : 5.050.

Obs. 98. — G... Camille, 15 jours. — Poids 3.050.

Porteur de germes bacilles moyens le 22 décembre 1929.

Novarsénobenzol du 22 au 27 décembre.

Ensemencements négatifs le 27 décembre le le 3 janvier.

Part pour Antony le 7 janvier sans avoir rien présenté de pathologique et pesant 3.400.

Obs. 99. — B... Michel, 15 jours. — Poids 3.850.

Porteur de germes : bacilles moyens le 16 décembre.

Novarsénobenzol du 16 au 22.

Ensemencements négatifs le 22 et le 28 décembre.

Cet enfant qui, jusque là, n'avait rien présenté de pathologique a fait le 2 janvier suivant une poussée d'eczéma avec toux, fièvre, et chute de poids. En 2 jours tout s'est amendé, sauf l'eczéma qui disparaît plus lentement, et la courbe de poids remonte vite. Ces incidents n'ont aucune relation avec la présence antérieure des germes diphtériques.

Obs. 100. — C... Jean, 9 jours.

Entre le 25 décembre à la crèche avec un aspect normal et pesant 3.950.

Au début de janvier : coryza qui se manifeste bientôt par une occlusion nasale complète, un écoulement érodant les narines, de la suffocation à chaque tentative de déglutition. Un ensemencement du nez montre la présence de bacilles diphtériques longs et moyens. Puis le coryza se complique d'ophtalmie avec œdème considérable des paupières.

Passé à la nourricerie Billard le 7 janvier, un traitement au novarsénobenzol et au sérum antidiphtérique est aussitôt commencé mais le décès survient le 9 janvier.

Obs. 101. — L... Gérard, 3 semaines. — Poids 2.500. — Débilité légère.

Porteur de germes : bacilles moyens le 17 décembre.

Novarsénobenzol du 17 au 23.

Ensemencements négatifs le 23, 27 décembre et 3 janvier.

Sort le 13 janvier pesant 3.290.

Obs. 102. — H... Raymond, 15 jours. — Poids 3.640.

Porteur de germes : bacilles courts et moyens le 16 décembre.

Novarsénobenzol du 16 au 22.

Ensemencements négatifs le 22 et le 28.

Rien de pathologique, sauf quelques selles mélangées. La progression du poids est bonne.

Part pour Antony le 28 décembre pesant 3.760.

IX. — Résultats fournis par l'étude des Observations précédentes

Nous examinerons les observations précédentes :

— D'abord au point de vue du rôle du bacille diphtérique dans les cas que nous avons eus à étudier.

— Ensuite au point de vue de l'efficacité de la gonacrine et du novarsénobenzol pour stériliser les porteurs de germes diphtériques.

1) Rôle du bacille diphtérique

Nous avons relevé 102 observations, mais deux d'entre elles concernant le même malade observé successivement à Antony et aux Enfants Assistés le nombre de nos cas se réduit à 101.

Pendant la période qui englobe ces 101 cas le nombre total d'admissions dans les deux services considérés (Annexe d'Antony et Nourricerie Billard des Enfants Assistés a été de 808. Les ensemencements du nez ayant été faits systématiquement nous avons donc la proportion réelle des porteurs sains

ou malades. Cette proportion est de 11,2 %, chiffre qui est sensiblement équivalent à ceux donnés par la plupart des auteurs.

Etant donné ce que nous savons de l'immunité dans le premier âge, il nous a paru intéressant de considérer séparément les observations concernant des enfants de moins de 6 mois et celles des enfants de 6 mois et plus.

Mais notons auparavant, qu'il s'agit presque toujours d'un bacille moyen c'est pourquoi nous n'avons pas fait de statistique suivant la dimension du germe.

A) Dans nos observations, il y a 81 cas concernant des enfants de moins de 6 mois.

Sur ces 81 cas :

α) 31 n'ont présenté aucun incident pathologique soit de nature diphtérique soit de tout autre nature. Cela nous donne une proportion de porteurs sains qui est de 38 %.

Ces cas sont consignés dans les observations : 8, 18, 19, 21, 25, 26, 28, 29, 32, 33, 35, 36, 38, 43, 47, 57, 62, 63, 68, 71, 75, 76, 79, 82, 83, 86, 93, 94, 96, 98 et 102.

β) 23 concernant des enfants ayant présenté des troubles de l'état général : hypotrophie, arrêt du poids, liés ou non à des troubles digestifs mais sans relation avec la présence du bacille diphtérique dans leur rhinopharynx.

Rapportés à 100, ces cas donnent un chiffre de 28 %. Ce sont les observations :

2, 17, 22, 24, 30, 31, 40, 41, 49, 51, 55, 61, 72, 73, 74, 77, 78, 80, 85, 91, 95, 99 et 101.

γ) Les 27 autres cas (soit 33 %) sont ceux où le bacille diphtérique sembla avoir été en relation avec les incidents pathologiques rencontrés. Mais parmi ces cas nous distinguerons ceux où le rôle du bacille diphtrique reste discutable et ceux où il est à peu près certain :

1) *Parmi les premiers nous notons* 17 *observations :*

8 avec coryza banal : obs. 6, 13, 34, 60, 69, 70, 88, 89.

1 avec bronchopneumonie isolée : obs. : 87.

6 avec coryza associé à une bronchopneumonie : obs. : 50, 52, 54, 58, 59, 84.

2 où les troubles de croissance ont exactement coïncidé avec la présence des bacilles diphtériques : obs. : 14 et 37.

2) *Parmi les seconds nous avons* 10 *observations.*

3 avec coryza diphtérique classique : obs. 64, 66 et 90.

2 avec coryza associé à de l'otite : obs. 53 et 56.

3 avec coryza associé à de la conjonctivite : obs. 15, 16 et 100.

1 avec coryza et angine : obs. 65.

1 avec coryza, angine et otite : obs. 81.

B) Au-dessus de 6 mois nous n'avons que 20 observations. Il faut bien remarquer que cela n'indique pas la fréquence de la diphtérie dans la première année, mais tient seulement à ce que la proportion d'enfants très jeunes est plus grande que celle des enfants de plus de 6 mois dans les services où nous avons puisé nos observations.

Sur ces 20 cas :

α) Un seul concerne un porteur complètement sain, c'est l'observation 7, ce qui donnerait une proportion de 5 %.

β) Dans 7 autres on note de l'hypotrophie ou des troubles de l'état général, ce sont les observations 1, 12, 20, 39, 42, 44 et 97. Proportion 35 %.

γ) Dans les 12 derniers, soit dans 60 % des cas le bacille diphtérique a pu, ou a très probablement joué un rôle pathogène.

1) *Cas où le rôle du bacille peut être discuté :*

2 avec coryza : obs. 67 et 92.

6 avec incidents bronchopulmonaires associés ou non à du coryza : obs. 5, 9, 10, 23, 27, 48.

1 avec troubles de l'état général coïncidant exactement avec la présence des germes : obs. 46.

2) *Cas où le rôle du bacille diphtérique est très probable :*

2 avec coryza diphtérique classique : obs. 3 et 4.

1 avec coryza associé à de l'otite : obs. 11.

Nous voyons que ces chiffres, en distinguant l'âge des porteurs, nous montre que le bacille diphtérique semble pathogène plus facilement (60 %) après 6 mois qu'avant (33 %). Cela confirme absolument les notions connues sur l'immunité passive des premiers mois de la vie.

Comparés aux statistiques sur la diphtérie du nourrisson, ces résultats sont excellents. Si maintenant nous considérons la mortalité de nos porteurs de germes, nous sommes obligés de constater, quelque paradoxal que cela puisse paraître que, dans la série que nous avons étudiée, cette mortalité est inférieure à la mortalité générale des services où nous avons pris nos malades. En effet, sur 101 cas nous avons sept décès (obs. 52, 53, 54, 67, 69, 87 et 100) les uns par bronchopneumonie les autres par diphtérie toxique. Or, la mortalité générale a été pendant les 13 mois dans lesquels nous avons pris nos observations de 11 %.

De tels résultats ne peuvent être mis uniquement sur le compte d'une série heureuse ou d'une erreur dans le diagnostic du bacille diphtérique puisque notre proportion de porteurs de germes est la même que celle indiquée le plus généralement.

Ces résultats sont dus principalement à la réelle efficacité de la méthode de stérilisation des porteurs des germes par le novarsénobenzol ainsi que le montreront les paragraphes suivants ou nous exposerons les effets de la gonacrine et du novarsénobenzol en clinique.

2) Action de la Gonacrine

La gonacrine a été utilisée dans 28 cas. 19 fois on a pu obtenir un ensemencement négatif.

En examinant ces 19 cas on constate que le temps nécessaire à la stérilisation, c'est-à-dire le temps écoulé entre le début du traitement et le premier ensemencement négatif a varié entre un minimum de 5 jours et un maximum de 18 jours, si nous exceptons un cas extrême de 30 jours. Sans compter ce cas extrême, le temps moyen nécessaire à la stérilisation, est donc de 8,4 jours.

Envisageons maintenant, la durée pendant laquelle on a constaté la stérilité, c'est-à-dire le temps écolué entre le premier et le dernier ensemencement négatif, nous trouvons une moyenne de 17 jours.

Nous pouvons maintenant présenter nos résultats de la manière suivante :

1°) *Bons résultats* : Cas dont la la stérilité a été constatée au moins pendant 10 jours et qui n'ont pas présenté de récidives ultérieures :

13 cas : obs. 4, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68.

Notons, en passant, que l'observation 63 est celle où la stérilisation n'a été obtenue qu'en 30 jours. Il est donc possible qu'il s'agisse là d'une stérilisation spontanée.

2°) *Résultats incertains* : 9.

α) 5 avec une durée de stérilité constatée trop courte (inférieure à 8 jours).

Obs. : 1, 2, 3, 57, 69.

β) 1 avec un seul ensemencement négatif.

Obs. : 67.

γ) 3 par suite du décès survenu avant tout ensemencement négatif.

Obs. 52, 53 et 54.

3°) *Echecs* (qui ont d'ailleurs été repris avec le novarsénobenzol) 6 :

Obs. 50, 51, 89, 90, 91 et 92.

4°) *Récidives* :

1 fois dans 5 cas : obs. 60, 61, 64, 65 et 66.

2 fois dans 2 cas : obs. 56 et 59.

Tous les cas avec récidives ont été finalement stérilisés après deux ou trois reprises du traitement à la gonacrine.

Il semble que les échecs et les récidives soient dus au moins autant au terrain qu'au germe qui ne paraît pas être plus particulièrement pathogène dans ces cas.

Pourtant si l'on compare les effets de la gonacrine en fonction du rôle pathogène du bacille, les résultats bons ou excellents sont d'autant plus nombreux que le germe semble avoir eu moins d'importance dans les incidents pathologiques qu'a pu présenter le porteur.

En résumé, la gonacrine nous a donné 46 % de bons résultats et 21 % d'échecs. Il reste 33 % environ de résultats intermédiaires.

3) Action du Novarsénobenzol

Nous avons 79 observations de traitement par le novarsenobenzol. L'une de ces observations figure deux fois dans la statistique de résultat, c'est l'observation 22, où, après une rapide stérilisation et une période de stérilité de 2 mois, il y a eu réinfection.

En groupant tous les cas où la stérilisation a été obtenue, le temps nécessaire à cette stérilisation a été compris entre 3 et 21 jours avec une moyenne générale de 6 jours.

La durée de stérilité constatée dans tous les cas où il y a eu au moins deux ensemencements négatifs est en moyenne de 13 jours avec un maximum de 2 mois.

Nous pouvons maintenant classer les résultats de la façon suivante :

1° *Bons résultats* : 48 cas sur 79, soit 60,75 % qui peuvent se diviser ainsi :

1) 34 cas dont la stérilité constatée a été supérieure à 10 jours :

Observations : 10, 11, 14, 15, 18, 22, 24, 25, 27, 31, 33, 34, 37, 38, 40, 42, 48, 49, 50, 71, 72, 75, 79, 81, 83, 85, 86, 89, 92, 93, 94, 95, 97 et 101.

2) 14 cas dont la stérilité constatée est supérieure à 8 jours :

Observations : 12, 16, 19, 28, 29, 30, 35, 36, 47, 73, 78, 80, 82 et 98.

2° *Résultats incertains* : 27 cas que nous diviserons en :

1) Cas favorables à la méthode : dans lesquels la stérilisation a été obtenue dans un temps inférieur à la moyenne générale du temps de stérilisation, c'est-à-dire à 6 jours, mais où, par suite de circonstances particulières, les ensemencements négatifs n'ont pu être répétés pour contrôler la stérilité pendant plus de 8 jours. Il existe 17 de ces cas. Ils sont consignés dans les observations : 5, 6, 7, 9, 13, 20, 21, 26, 32, 39, 43, 44, 46, 74, 76, 84, 90.

2) Cas médiocres : 10:. Nous comptons ici les cas où la stérilisation n'a été obtenue qu'au-delà de 6 jours, en même temps que la stérilité n'a été constatée que pendant un temps trop court ou bien qui ont présenté des récidives. Ce sont les observations :

8, 17, 22, 23, 41, 51, 77, 91, 99 et 102.

3°) *Echecs ou résultats inconnus* : 4 cas.

Dans l'observation 88, la stérilisation n'a pu être obtenue qu'après 4 séries du traitement au novarsenobenzol et elle n'a pas été constatée pendant un temps suffisant.

Dans les observations 87 et 100, il y a eu décès précoce avant tout ensemencement négatif.

Dans l'observation 70, l'enfant, sans trouble pathologique d'ailleurs, est sorti avant tout ensemencement négatif.

Enfin, nous pouvons noter 10 récidives, dont 6 se classent dans les résultats bons ou favorables (obs. 11, 16, 19, 24, 49 et 77) et 4 dans les résultats médiocres (obs. 8, 51, 91 et 95).

Si nous comparons les résultats en fonction de la valeur pathogène apparente du bacille diphtérique, nous constatons avec le novarsenobenzol, beaucoup plus encore qu'avec la gonacrine, que la stérilisation plus ou moins facile ne semble pas en rapport avec la virulence du germe, mais beaucoup plus avec le terrain. C'est ainsi que dans quelques cas d'hérédosyphilis, le bacille diphtérique a paru plus tenace.

Mais en résumé, nous pouvons dire que la méthode de stérilisation des nourrissons porteurs de germes diphtériques par le novarsenobenzol nous a fourni 60,75 % de bons résultats et seulement 5 % d'échecs, et que parmi les cas intermédiaires, 21,5 % restent très favorables à la méthode, tandis que seulement 12,6 % demeurent médiocres.

X. — Conclusions

I. La stérilisation du nasopharynx des nourrissons, porteurs de germes diphtériques, sains ou malades, peut être réalisée simplement et efficacement par l'emploi de la gonacrine et surtout du novarsenobenzol.

II. In vitro, la gonacrine et le novarsenobenzol possèdent une action très nette sur le bacille de Klebs Löffler :

1° La gonacrine introduite dans les milieux de culture à la dose de 1/200.000 exerce déjà une action de ralentissement sur la culture. A toute concentration plus forte, elle empêche le germe de se développer.

2°) La gonacrine introduite dans une culture pure liquide de 48 heures est capable de tuer cette culture en un quart d'heure à la dose de 1/5000.

3°) Le novarsenobenzol ajouté aux milieux de culture ralentit l'extension des colonies à des concentrations comprises entre 1/10.000 et 1/200.000. A la concentration de 1/5000 toute culture est arrêtée.

4°) Le novarsenobenzol ajouté à une culture pure de bacille diphtérique de 48 heures, en milieu liquide, est capable par une action prolongée de tuer cette culture à la dose de 1/5000. Une concentration plus forte ne semble pas permettre de raccourcir la durée nécessaire à la stérilisation de la culture.

III. En clinique :

1) La gonacrine permet d'obtenir la stérilisation du nasopharynx des nourrissons porteurs de germes dans 46 % des cas et dans un temps moyen de 8 jours.

Malgré ce résultat et sa grande efficacité in vitro, la gonacrine s'est montrée impuissante à stériliser le nasopharynx des nourrissons porteurs de germes dans 21 % des cas.

2) Le novarsenobenzol permet d'obtenir une stérilisation durable de nourrissons porteurs de germes dans 60 % des cas et dans un temps moyen de 6 jours. Le nombre des échecs se réduit à 5 %.

IV. La rapide efficacité de ces méthodes permet l'isolement des porteurs jusqu'à stérilisation. Comme conséquence de cet isolement et de la stérilisation rapide du porteur, on note qu'avec une fréquence de porteurs qui est celle des statistiques classiques, la morbidité parmi ces porteurs est très di-

minuée et ne dépasse pas 1/3 des cas, et la mortalité décroît parallèlement.

V. Ces méthodes simples, efficaces et parfaitement supportées méritent donc d'entrer dans la pratique courante et de figurer à côté des armes thérapeutiques déjà utilisées dans la prophylaxie de la diphtérie.

Vu, le Doyen : ROGER.

Vu, le Président : LEREBOULLET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

Arloing. — Prophylaxie de la diphtérie. Traitement des porteurs de germes par les insufflations de sérum sec. — Paris Médical 1919, page 149.

Artin (C). — Etude et traitement des porteurs de germes diphtériques. — Thèse de Paris, 1927.

Aviragnet, Martin, Weill Hallé et P.-L. Marie. — Journal médical Français, janvier 1920.

Aviragnet, Weill Hallé et P.-L. Marie. — Prophylaxie de la diphtérie : ses méthodes et leurs applications. — L'Hôpital, juin 1921, n° 48.

— Diphtérie in Nouveau Traité de Médecine, Roger, Widal, Teissier.

Barbier et Ulmann. — La diphtérie ; recherches cliniques et bactériologiques. Paris 1899.

Boinet et Olmer. — Les porteurs de germes. — Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale, Paris, 1910, page 444.

Du Bouchez. — Désinfection des porteurs de méningocoques et de bacilles diphtérique par les inhalations de chlore gazeux. — Société de Biologie, Paris 1918, 16 novembre.

Boyer. — Données récentes sur le bacille diphtérique et les pseudo-diphtériques. — Marseille médical, 15 janvier 1926.

Brownlie. — The Lancet London, 1920.

Carnot (P.). — Le traitement des porteurs de germes (bacille diphtérique ; méningocoque ; typhique), Paris Médical, 1916, page 231.

Cathoire (E.). — Prophylaxie de la diphtérie par la recherche systématique des porteurs sains de bacilles de Löffler vrais. — Revue d'Hygiène et de police sanitaire, Paris 1912, page 935.

Chevalley. — Etude sur la diphtérie du nouveau-né et du nourrison. — Thèse de Paris, 1922.

— Diphtérie du premier âge et sans fausse membrane et mortalité du 1er âge à l'Hospice des Enfants Assistés. Société de Pédiatrie, 17 mai 1927.

— Coryza diphtérique et diphtérie sans fausse membrane. — Le nourrisson, 1927 numéros 4 et 5.

Christiansen. — Le bacille diphtérique (traduc. Menier, Doin 1923).

Corbel. — La prophylaxie de la diphtérie dans les écoles de la ville de Paris.

Costa, Troisier, Dauvergne. — Les porteurs de germes diphtériques. — Soc. Biol. Paris 1918, page 1.005.

Darier. — De la broncho-pneumonie dans la diphtérie. — Thèse de Paris 1884-85.

Debré (R.). — Prophylaxie des maladies infectieuses. — Conférence, septembre 1924.

Debré et Lelong. — La prophylaxie de la Diphtérie. — La Clinique, avril 1928.

Dopter. — Action locale du sérum antidiphtérique. — Société médicale des Hôpitaux, 31 mars 1905.

Dopter et Sacquepée. — Bactériologie.

Dopter et Lavergne. — Diphtérie. Epidémiologie. — Traité d'Hygiène, Martin et Brouardel 1925.

Duchon (L.). — Les broncho-pneumonies infantiles et leur traitement par les lysat. vaccins. — Thèse de Paris, 1921.

— Remarques sur l'étiologie et la thérapeutique des broncho-pneumonies. — Le nourrisson, mai 1928 et Lyon Médical, 15 juillet 1928.

Dujarric de la Rivière. — La lutte contre les porteurs de germes diphtériques. — Gazette des Hôpitaux, 30 mai 1921.

— Traitement des porteurs de germes diphtériques par l'air chaud. — Bull. de l'Ac. de Médecine, Paris 1921, 3 mai.

— Traitement des porteurs de germes diphtériques. — Journal médical français, octobre 1921.

Durand (P.). — Les types de bacilles diphtériques. — Thèse de Lyon, 1921.

Garcia Banus. — Les bases scientifiques de la prophylaxie antidiphtérique moderne. — Revue internationale d'Hygiène publique, juillet, août, septembre et octobre 1921.

Gastinel. — La Prophylaxie de la diphtérie. — Bulletin Médical, Paris 1924.

— La prophylaxie de la diphtérie. Quelques notions nouvelles. — Bulletin Médical Paris, juillet 1926.

Gaté et Papacostas. — Associations microbiennes dans la diphtérie. — Journal de Physiologie et de Pathologie générale, avril 1925.

Gaté. — La pneumo-bacillo-diphtérie. — Société médicale des Hôpitaux, 3 décembre 1926.

Glatard. — La diphtérie nasale. — Thèse de Paris, 1901.

Goniondsky. — Quelques notes sur l'histoire clinique de la diphtérie chez le nouveau-né. — Thèse de Lyon, 1919-20.

Goppert. — Sur le diagnostic de la diphtérie nasale des enfants ; conduite à tenir. — Monatsschrift für Kinderheilkunde, XXII, 1er octobre 1921.

Grenet et Lesné. — Présence de bacilles diphtériques dans les coryzas non pseudo-membraneux de l'enfant. — Archives de Médec. des Enfants, août 1898.

Hutinel et Martin. — Diphtérie in Maladie des Enfants, T. I, 1908.

Krstich (K.). — A propos de la diphtérie de la mère et du nourrisson (état actuel de la question). — Thèse de Bordeaux, 1923.

Leconte (H.). — La prophylaxie actuelle de la diphtérie. — Thèse de Paris, 1928.

Lereboullet (P.). — Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick. — Journal Médical Français, octobre, 1921.

— L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie. — Revue de Pathologie comparée, 20 janvier 1925.

— Les notions nouvelles sur la prophylaxie et le traitement de la diphtérie. — Revue Médicale Française, novembre 1926.

— La diphtérie du nourrisson. — Soc. Méd. des Hôp., 18 février 27.

Lereboullet, Boulanger-Pillet, Joannon, Gournay, Lesné, Martin, Ramon. — Journal médical français, octobre 1926.

Lereboullet et Boulanger-Pillet. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie. — J.-B Baillière, édit. 1928.

Lereboullet. — Stérilisation du nasopharynx des nourrissons porteurs de germes diphtériques. — Congrès Français de Médecine, Montpellier, 1929.

Lereboullet et Gournay. — Note sur la désinfection des nourrissons porteurs de germes diphtériques. — La Science Médicale Pratique, 1er décembre 1929.

Lesbre. — Destruction du bacille de Löfler chez les porteurs sains par inoculations pharyngées de pneumo-bacille.

Lesieur. — Les bacilles pseudo-diphtériques. — Thèse de Lyon, 1901.

Lesné, Marquézy, Lemaire et Montmigant. — De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. — Société de Pédiatrie, 17 mai 1927.

Le Sourdier. — Les formes larvées des angines diphtériques. — Thèse de Paris, 1919.

Lévy (P. P.). — Le bacille diphtérique dans l'organisme et dans la Société. — Thèse de Paris, 1913.

Lévy (P. P.) et de Léobardy (J.). — Note sur le pouvoir immunisant du sérum des porteurs de germes diphtériques. — Annales de Médecine, 1919, VI, 4, p. 138.

Lomry (M.). — Prophylaxie de la diphtérie : sur la désinfection des voies respiratoires supérieures. — La Médecine, 1919, p. 178.

Lonne (F.). — Diphtérie des nouveau-nés. — Méd. Klin., 1919, XV, p. 1192.

Marfan. — Leçons cliniques sur la diphtérie, Masson, 1905.

Martial, Cathala et Bretton. — Etude d'une épidémie importante de porteurs de germes de diphtérie. — Revue d'Hygiène, Paris, 1916.

Martin (L.). — Les porteurs de germes diphtériques. — Bulletin médical, Paris, 1919.

Martin et Loiseau. — Le bacille diphtérique. — Bulletin Médical, Paris, 1921, n° 13.

Martin, Loiseau et Gidon. — Laboratoire et diphtérie. — Le Mouvement sanitaire, 31 mars 1927.

Morel et Rispal. — Porteurs de germes diphtériques et pseudo-diphtériques. — Revue d'Hygiène et de police sanitaire, Paris, 1917, p. 76.

Moss, Guthrie et Marshall. — Bacilles virulents chez les porteurs de germes. — Bulletin du Johns Hopkins Hosp., 1921, p. 37.

Mouriquand et Sedallian. — Transmission de l'immunité antidiphtérique de la mère à l'enfant. — Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 17 janvier 1928.

Munchmeyer et Nost. — Beitrag zur Entheinung der diphterie-bacillentröger. — Medizinische Klinik, 1918, n° 47.

Nuttal et Graham Schmith. — The bacteriology of diphteria. — Cambridge Univers. Press., 1913.

Perivier. — De l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. — Thèse de Paris, 1925.

Ramon. — Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général. — Annales de l'Institut Pasteur, Paris, janvier 1925.

Ramon et Zœller. — De l'immunisation antitoxique par voie nasale chez l'homme et du mécanisme de l'immunisation occulte. — Société de Biologie, 19 mars 1927. — La rhino-vaccination antitoxique et en particulier antidiphtérique. — Académie de Médecine, 28 juin 1927 et Presse Médicale, 27 août 1927.

Reilly et Coste. — Sur un procédé de désinfection rapide des porteurs de méningocoques. — Paris Médical, 22 décembre 1928.

Renault et Lévy (P. P.). — Les méthodes actuelles de prophylaxie contre la diphtérie. — Bulletin Médical, 27-30 décembre 1913.

Rendu (R.). — Des inhalations d'air chaud dans le traitement de la diphtérie. — Lyon Médical, 12 janvier 1913.

Ribadeau-Dumas, Lacomme et Loiseau. — Une épidémie de diphtérie à la Maternité. — Bull. Soc. Méd. Hôp., t. XLVIII, p. 1326.

Ribadeau-Dumas, Loiseau et Mlle Tisserand. — L'élévation du taux de l'antitoxine dans le sang des nouveau-nés après vaccination maternelle. — Bull. Soc. Méd. Hôp., t. XLIX, p. 1124.

Ribadeau-Dumas et Chabrun. — Sur la fréquence et l'importance de l'infection diphtérique chez le nourrisson. — Bull. Soc. Méd. Hôp., t. LI, p. 207.

Ribadeau-Dumas et Chabrun. — L'immunisation active du nourrisson contre la diphtérie. — Bull. Soc. Méd. Hôp., 23 juillet 1926.

Roskam (J.). — La désinfection des porteurs de bacilles diphtériques. — Annales de l'Institut Pasteur, Paris, 1918, p. 255.

Rouché (P.). — Les porteurs de bacilles diphtériques. — Thèse de Paris, 1913.

Sacquepee. — Les porteurs de germes (bacilles diphtériques). — Bull. de l'Institut Pasteur, n° 16, Paris, août 1910.

Siredey (G.). — De la diphtérie chez les enfants nouveau-nés. — Thèse de Paris, 1877.

Stevenin (H.). — Les porteurs de germes et la prophylaxie de la diphtérie. — Archives Médicales d'Angers, nov.-déc. 1917, p. 93.

Stevenin (H.). — Les porteurs de germes et la prophylaxie de la diphtérie. — Archives médicales d'Angers, nov.-déc. 1917, p. 93.

— Les porteurs de bacilles diphtériques. — La Médecine, 1919, p. 168.

Verdeau (A.). — Prophylaxie de la diphtérie. — Journal de médecine de Bordeaux, 10 novembre 1924.

Vernieuwe. — De la conduite à tenir vis-à-vis des porteurs de germes diphtériques. — Revue de laryngologie, d'otologie et de rhinologie, 1923.

Wurtz et Lermoyez. — Pouvoir bactéricide du mucus nasal. — Annales des maladies de l'oreille, 1893.

Zoeller. — Toxine diphtérique et vaccination locale. — Soc. Biol., Paris, 1924, p. 1147.

— Sur la vaccination antidiphtérique des très jeunes sujets. — Soc. Médicale des Hôp., 24 juillet 1925.

Zoeller et Manoussakis. — Infection diphtérique et immunité locale. — Soc. Biol., Paris, 1924, p. 660.

— Histoire de 6 porteurs rebelles de bacilles diphtériques. — Annales de Médecine, Paris, 1924, p. 294.

Table des Matières

Pages

I. Introduction : Découverte de l'existence des porteurs de germes diphtériques 11

Découverte et étude du bacille par Klebs, puis Löfler

Travaux de Roux et Yersin sur le rôle pathogène du bacille de Klebs ; certains sujets contractent la diphtérie auprès de sujets sains.

Division en porteurs convalescents et porteurs sains.

II. Etude du germe 13

Le bacille diphtérique et les pseudo-diphtériques (Hoffmann et bacillus cutis).

Etude de chaque germe : aspect.

Coloration : méthode de Gram.

Granulations métachromatiques.

Culture : en acrobiose.

En anaérobiose.

Fermentation.

Virulence.

Pratiquement le diagnostic repose dans les cas ordinaires sur la morphologie, les colorations, les caractères de la culture.

III. Etude du terrain : le porteur 22

1°) Adulte et 2e enfance : Porteurs convalescents 22

Porteurs sains : immunisés à réaction de Schick négative

Non immunisés à réaction de Schick positive et n'hébergeant que des bacilles non virulents

L'immunité et la virulence facteurs variables se combinent pour donner tous les intermédiaires entre les diphtéries cliniques et les porteurs sains, en passant par les diphtéries larvées.

Mais pratiquement il faut isoler et désinfecter tous les porteurs.

Fréquence et rôle des porteurs de germes..... 24

2°) Nourrisson. La définition du porteur nourrisson est encore plus vague..... 26

A) Parce que le domaine pathologique du b. diphtérique dans le premier âge n'est pas bien établi

B) Parce que le nourrisson présente une immunité passive d'origine maternelle qui lui permet d'être porteur de bacilles virulents.

C) Parce que la réaction de Schick est difficile à interpeller à cet âge.

Mais même si la définition du porteur nourrisson était précisée, la conclusion serait la même : tout porteur doit être isolé et désinfecté.

Fréquence 29

IV. Les procédés de désinfection..... 30

Procédés chimiques 30

Procédés biologiques 34

Procédés physiques 37

Tous ces procédés ne sont pas applicables sans distinction au nourrisson 39

V. Raisons du choix de la gonacrine et du novarsénobenzol pour la stérilisation des nourrissons porteurs de germes diphtériques..... 41

1° Gonacrine : le bacille diphtérique doit être sensible à son action..... 41

Les muqueuses du nourrisson la supportent très bien et son emploi est facile.

2° Novarsénobenzol : les résultats de Ravaut et Magné peuvent être dus à l'arsénobenzol..... 42

Le novarsénobenzol peut être essayé.

En fait, le novarsénobenzol et la gonacrine se sont montrés très efficaces avec des différences pourtant :

A l'avantage de la gonacrine « in vitro ».

A l'avantage du novarsénobenzol « in vivo ».

VI. Action de la gonacrine et du novarsénobenzol sur les cultures de bacilles diphtériques 44

1° Essais de cultures sur milieu additionné de gonacrine ou de novarsénobenzol 44

A) Préparation des milieux 44

B) 1) Effets de la gonacrine 46

2) Effets du novarsénobenzol 47

2° Essais de stérilisation d'une culture de bacille diphtérique : 50

1) par la gonacrine qui se montre active à 1/5000 en 1/4 d'h 50

2) par le novarsénobenzol actif à 1/5000 en 24 h. 51

VII. Technique clinique 53

Ensemencement systématique.

Isolement et traitement.

Préparation des solutions de gonacrine et de novarsénobenzol.

Leur emploi.

Ces méthodes n'ont donné lieu à aucun incident.

VIII. Observations 56

IX. Résultats 87

1° Concernant le rôle du bacille diphtérique dans la série étudiée 87

2° Concernant le traitement 92

A) par la gonacrine 92

B) par le novarsénobenzol 94

X. Conclusions 97

Bibliographie 101

Limoges, Imprimerie Commerciale PERRETTE